TARTU

ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

VIII.

MIT EINER FARBIGEN DOPPELTAFEL.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1892.

SEINEM HOCHVEREHRTEN GÖNNER UND EHEMALIGEN LEHRER

FREIHERRN

PROF. DR. FRIEDRICH v. RECKLINGHAUSEN

DIRECTOR DES PATHOLOGISCHEN INSTITUTES ZU STRASSBURG

IN AUFRICHTIGER DANKBARKEIT

GEWIDMET VOM

HERAUSGEBER.

Inhaltsverzeichniss.

I. Einiges über Hyänanchin. Von Arthur Baron von Engelhardt.

II. Ueber Cephalanthin. Von Carl Mohrberg.

III. Ueber die Eisenausscheidung durch die Galle.
Von Rudolph Anselm.

IV. Beiträge zur Kenntniss der Mutterkornwirkung.
Von Abraham Grünfeld.

V. Ueber die Zusammensetzung der Ergotinsäure.

I.

Einiges über Hyänanchin.

Von

Arthur Baron Engelhardt aus Livland.

I. Einleitung.

Vor Kurzem äusserte sich Prof. Kobert[1]) betreffs der Bittermittel folgendermassen: Aus den Untersuchungen von Wl. Ramm[2]) und von Ab. Mankowsky[3]) geht hervor, dass die pharmakologische Wirkung der stickstofffreien, chemisch indifferenten bitter schmeckenden Stoffe keineswegs eine einheitliche ist, sondern dass wir mindestens drei Gruppen derselben unterscheiden müssen, nämlich

1) gänzlich unwirksame, wie Bryonin und Salicinereïn;
2) stark giftige, wie Bryonidin, die zwei Urechitessubstanzen und das Exostemmin;
3) solche mit milder, therapeutisch verwerthbarer Wirkung, wie cetrarsaures Natron.

Es musste natürlich im Interesse unseres Institutes liegen, noch weitere Bitterstoffe in gleicher Weise physiologisch zu prüfen, und so veranlasste mich Prof. Kobert zu der im Nachstehenden kurz mitgetheilten Untersuchung. Dieselbe betrifft ein tropisches Gift, da ich selbst in jene Gegenden auszuwandern vorhabe, nämlich die Hyaenanche globosa. Die erste Mittheilung über die chemischen Bestandtheile und die Wirkung dieser Pflanze lieferte vor mehr als 30 Jahren Henkel[4]). Danach ist in den Fruchtschalen derselben ein stark wirkender Körper enthalten, welcher sich auch angeblich rein darstellen liess. Ob derselbe ausser in den Schalen auch sonst noch wo vorkommt, liess Henkel unerwähnt. Die Reinheit der Substanz wurde ferner nicht durch ihre Eigenschaften verbürgt; sie war nämlich amorph und

---

[1]) Histor. Studien aus dem pharmak. Inst. zu Dorpat, Bd. 2, 1890, p. 181.
[2]) Ibid. p. 1.
[3]) Ibid. p. 143.
[4]) J. B. Henkel, Beiträge zur Kenntniss der chemischen Bestandtheile der Früchte von Hyaenanche globosa Lamb. Arch. der Pharmacie Bd. 144, 1858, p. 16.

gefärbt. Endlich hat Henkel zwar das allgemeine Vergiftungsbild derselben studirt, aber weder das Verhalten der einzelnen Organe, noch die Wege, auf welchen das Gift den Organismus verlässt, festgestellt. Es scheint somit in der That eine Lücke in der Kenntniss der wirksamen Substanz der Früchte von Hyaenanche globosa zu bestehen.

II. Botanisches.

Die Hyaenanche globosa Lamb. s. Toxicodendron capense Thbg. ist eine wenig bekannte Species der Buxeae, welche wohl nur durch ihre Giftigkeit die Aufmerksamkeit der Botaniker auf sich gelenkt hat. Sie ist ein im Süden Afrikas einheimischer Strauch mit wirtelförmigen, länglichen und lederartigen Blättern, dessen Blüthen achselständige Doldentrauben bilden. Die Früchte, welche zum Vergiften der Hyänen benutzt werden, gaben der Pflanze ihren Namen (von ὕαινα und ἄγχειν, Hyänenwürger). Sie sind rundlich, von einem Pol zum anderen etwas zusammengedrückt und in derselben Richtung mit 6—8 Furchen versehen. Die Farbe ist eine schmutzig-bräunliche, die Oberfläche runzlich. Die Fruchtschalen lassen makroskopisch zwei Schichten erkennen. Zuoberst als Pericarpium eine dünnere, spröde, schwammige, darunter eine holzige, zähe, dickere Schicht, das Endocarpium. Nach Henkel ist die erstere hauptsächlich der Sitz des giftigen Stoffes. Im Inneren sind die Früchte durch 4 dünne vom Endokarp ausgehende Scheidewände in ebensoviele Kammern abgetheilt, welche eine wechselnde Anzahl von Samen beherbergen. Durchschnittlich kommen auf eine Frucht 6 Samen. Die letzteren sind länglich rund, etwas abgeplattet und an einem Pol ein wenig zugespitzt. Ihre Farbe ist entsprechend der Samenhülle dunkelrothbraun, ihre Oberfläche glatt und glänzend. Ihr Inneres wird vom fleischigen, weissen Endosperm eingenommen, welches den grüngefärbten, grossen Embryo umschliesst. Im trockenen Zustande machen die Samen durchschnittlich 28% vom Gewicht der gesammten Frucht aus.

III. Chemisches.

Henkel hat in seiner oben citirten Arbeit eine sehr eingehende Untersuchung aller in den Früchten von Hyaenanche globosa Lamb. enthaltenen Stoffe angestellt. Nach ihm bestehen die Fruchtschalen aus:

Wasser	9,40 %
Organischer Substanz . .	85,24 %
Anorganischer Substanz .	5,36 %.

Unter den anorganischen Substanzen finden sich Gyps, Kalk, Kali und Chlor. Die organischen sind vertreten durch Chlorophyll, Gerbsäure, Harz, Stärke, Gummi, Zucker, Holzfaser, firnissartige in Wasser und Weingeist lösliche Substanz, Oxalsäure, Apfelsäure und andere durch concentrirte Salzsäure und Kalilauge ausziehbare Körper.

Die oben erwähnte firnissartige Substanz, welche in einer Menge von 3,9 % gefunden wurde, ist, wie H. angiebt, von äusserst bitterem Geschmack und kann aus keinem Lösungsmittel in einer anderen als der angedeuteten Form erhalten werden. Sie ist ohne Reaction auf Pflanzenfarben und verbrennt auf Platinblech vollständig ohne Aschenrückstand. Da ferner physiologische Versuche die grosse Giftigkeit derselben darthun, so besteht nach H. kein Zweifel, dass es sich hier um den reinen, in den Fruchtschalen enthaltenen giftigen Körper handelt (l. c. p. 29 und 30). Im Nachtrag bringt H. noch eine Untersuchung der Samen (p. 36). Dieselben enthielten 10,7 % anorganischer Substanz und lieferten mit Aether erschöpft 41,056 % eines fetten, grüngelben Oeles von erst fadem, dann intensiv bitterem, kratzendem Geschmack. Durch Schütteln mit kaltem Alkohol wurde das Oel mildschmeckend und nahm eine weingelbe Farbe an. Die ihres Oeles beraubten Samen gaben an heissen Alkohol noch 24,131 % Harz ab.

Ich bin nur nicht in der Lage, alle von H. gemachten Angaben controlliren zu können. Die qualitative und quantitative Analyse aller in den Aufbau der Früchte von Hyaenanche globosa Lamb. eingehenden Stoffe liegt mir als Mediciner fern. Mir kam es wesentlich nur auf die wirksamen an, und diese werden wohl fast allein durch das firnissartige, erst später von E. Schmidt[1]) Hyänanchin benannte Gift repräsentirt. Nach H. stellt man nun das Hyänanchin folgendermassen dar (pag. 30): „Man bereitet sich ein wässeriges Decoct des Pulvers der Fruchtschalen durch so oft auf einander folgende Extraction mit neuen Mengen destillirten Wassers, bis das Decoct nicht mehr braun gefärbt erscheint, colirt alle Auszüge durch Leinwand und vereinigt dieselben. Nach dem Erkalten fällt man mit einer klaren Lösung von Bleizucker im Ueberschuss, filtrirt und leitet durch das kaum gelblich gefärbte Filtrat einen Strom gewaschenen Schwefelwasserstoffgases bis zur Entfernung alles Bleies. Die Flüssigkeit wird durch das niederfallende Schwefelblei noch vollständig entfärbt; sie riecht dann nach Essigsäure und Schwefelwasserstoff und besitzt einen zunächst sauren, hierauf aber äusserst bitteren und kratzenden Geschmack. Man dampft nun auf dem Wasserbade zur Trockene ein, wobei allmälig wieder eine braune Färbung auftritt. Der gelbbraune Rückstand enthält nun Gummi, Zucker, den bitteren Stoff und einen Theil der apfelsauren Salze und ist schon äusserst giftig; nimmt man ihn wieder in Wasser, worin er sich leicht und vollständig löst, auf und versetzt die Lösung mit starkem Alkohol, so entsteht ein reichlicher flockiger Niederschlag von Gummi und apfelsaurem Salze. Man filtrirt hiervon ab und setzt dem Filtrat Aether zu, worauf sich nach 24 Stunden der Zucker in Form einer syrupösen Masse abscheidet. Die überstehende Flüssigkeit liefert dann nach dem Verdunsten in einer Porcellanschale den frag-

---

[1]) Lehrbuch der pharmaceutischen Chemie, 2. Aufl., Bd. 2, p. 1340.

lichen bitteren Stoff in Form eines firnissartigen Ueberzuges; derselbe ist dann kaum mehr gelblich gefärbt, löst sich leicht wieder in Wasser, besitzt einen immens bitteren Geschmack und wirkt in sehr kleinen Gaben giftig und tödtlich." H. betont nun zwar (l. c. p. 31), dass in dem so dargestellten Körper sich noch kleine Antheile von Essigsäure und ätherischem scharf riechendem Oel nachweisen liessen, doch gewinne der Stoff auch nach völliger Befreiung von dieser Beimengung keine andere Gestalt. Diese Darstellung ist in der That im Princip richtig, und es lässt sich ihr nur weniges hinzufügen. So möchte ich darauf hinweisen, dass es an Stelle des neutralen essigsauren Bleies vortheilhafter ist mit Bleiessig zu fällen, und dass dieser Niederschlag wie alle anderen mit Alkohol gehörig auszuwaschen ist. Ganz besonders reisst aber das niederfallende Schwefelblei viel von dem Bitterstoff nieder und muss daher am besten mit absolutem Alkohol ausgekocht werden. Der Verdampfungsrückstand der vom Schwefelblei abfiltrirten Flüssigkeit muss ferner zur Entfernung von Schmieren in möglichst concentrirter wässriger Lösung mit viel absolutem Alkohol von Neuem gefällt werden; das Filtrat versetzt man zur Ausfällung des nun nur noch beigemischten Zuckers wiederum mit viel Aether. Jetzt bleibt nur noch das Gift in Lösung, welches aus dem Filtrat leicht gewonnen wird.

Ich habe mich anfangs mit der Henkel'schen Darstellung des Hyänanchin nicht befreunden können, denn ich hoffte Reagentien zu finden, welche, mit dem Bitterstoff selbst unlösliche Verbindungen bildend, als Fällungsmittel dienen könnten. Diese Hoffnung erwies sich indessen als trügerisch. Das Hyänanchin ist nämlich in der That ein Körper von so ausgesprochener chemischer Indifferenz, dass er sich zwar wohl zersetzen lässt, nicht aber mit anderen eine Verbindung eingeht. Alsdann suchte ich denselben durch frische Thierkohle zu absorbiren, um ihn später aus dieser durch Auskochen mit absolutem Alkohol möglichst rein zu extrahiren. Ich stellte mir vor, dass die Kohle im Wesentlichen nur den Bitterstoff und Farbstoff aufnähme, und dass vermöge der geringen Löslichkeit des letzteren in absolutem Alkohol sich der Bitterstoff mithin ziemlich rein gewinnen lassen müsse. Ich war aber in der Wahl auch dieser Methode nicht glücklicher als vorhin. Die thierische Kohle hält den Bitterstoff so stark zurück, dass ich zur vollständigen Extraction Mengen von absolutem Alkohol anwenden musste, welche hinreichten, den gesammten von der Kohle absorbirten Farbstoff in Lösung zu bringen. Weiter ergab sich, dass in die Alkoholauskochung der Kohle noch Harz, Zucker, Salze, kurz eine so grosse Menge von Verunreinigungen übergehen, dass an eine Krystallisation des Bitterstoffes aus der alkoholischen Lösung gar nicht gedacht werden konnte. Endlich versuchte ich das Hyänanchin direct aus den feingepulverten Fruchtschalen mit Aether auszuschütteln. Ich erhielt so allerdings ein nur wenig verunreinigtes Präparat; die in Aether ungelöst bleibende Substanz enthielt aber trotz energischen, mehrmaligen Schüttelns bei weitem mehr Hyänanchin als die ätherische Lösung. Weiter ist das nach der Henkel'schen Methode dargestellte Präparat bedeutend reiner als die Aetherausschüttelung der Fruchtschalen, und zudem enthält jenes so viel von der wirksamen Substanz, als sich überhaupt aus der Droge gewinnen lässt; somit muss ich

durchaus darauf verzichten, eine principiell neue Methode der Darstellung anzugeben. Henkel erklärte sein Präparat für rein, da er es aus keinem Lösungsmittel in anderer als amorpher Gestalt erhalten konnte. Dieser letztere Umstand ist wohl darauf zurückzuführen, dass H. bei seiner Darstellung mit dem abs. Alkohol zu sparsam umgegangen ist. Die Fällung von Gummi und Salzen geschieht dann leicht in nicht ausreichender Weise. Weiter ist es sehr wichtig, die gesammte Menge des Zuckers mit Aether zur Ausscheidung zu bringen. Thut man das, so lässt sich das Hyänanchin leicht in krystallinischer Form abscheiden. Man verfährt zu dem Behufe am besten so, dass man die durch Verdunsten des Aethers gewonnene Substanz in wenig heissem absoluten Alkohol löst und in einem Krystallisationsschälchen in die Kälte stellt. Schon nach einigen Stunden zeigt sich am Boden des Gefässes ein grobes weisses Pulver, welches sich unterm Mikroskop als homogene, farblose Krystallmasse darstellt. Indem man die darüber stehende, den Farbstoff in Lösung haltende Flüssigkeit vorsichtig abgiesst, den weissen Bodensatz nochmals in heissem, absoluten Alkohol löst und umkrystallisirt, gewinnt man den Bitterstoff in vollkommen reiner Form. Die Ausbeute an Krystallen ist mit dieser ersten Portion indessen durchaus nicht erschöpft; die Mutterlauge scheidet dieselben auch weiterhin noch aus. Die Krystalle sind von verschiedener Grösse und erinnern in ihrer Form lebhaft an die Charcot'schen, nur bilden sie nicht wie diese spitze Doppelpyramiden, sondern schmale Spindeln, an denen die Längsaxe die Queraxe etwa um das achtfache übertrifft. Oft lagern sich zwei Krystalle mit ihren Längsaxen senkrecht zu einander, ein Kreuz nachahmend, oder es bilden drei, mit ihren Längsaxen sich unter spitzem Winkel treffend, eine Sternform. Auch complicirtere Formen kommen vor. Alle diese lassen sich indessen zwanglos auf die genannte Grundform zurückführen. Diese Krystalle verbrennen, wie auch H. dies für seine Substanz angiebt, auf Platinblech ohne zu schmelzen und ohne Rückstand; sie reagiren neutral, sind intensiv bitter und wirken in milligrammatischer Dose tödtlich. Die kleinste letale Dose pro kg Katze beträgt nach vielen Versuchen 3 mg. Die Krystalle zersetzen sich beim Kochen mit Alkalien und Säuren; es spaltet sich aber im letzteren Falle kein Zucker ab. Das Hyänanchin ist also weder Glycosid, noch Alkaloid, noch Säure, sondern wie das Pikrotoxinin ein trotz seiner Giftigkeit chemisch indifferenter Bitterstoff.

Henkel berechnet den Procentgehalt der Fruchtschalen an dem wirksamen Bitterstoff auf 3,9 %. Ich bin zur Ueberzeugung gekommen, dass derselbe nicht über 3,0 % beträgt. Ich habe ihn auch auf indirectem Wege, d. h. aus meinen pharmakologischen Versuchen abgeschätzt, indem ich die letale Dose der Schalen mit der der reinen Substanz verglich. Dabei erwies sich, dass 100 mg Fruchtschalen eben so stark wirkten wie 3 mg reine Substanz, dass mithin 100 g Fruchtschalen 3 g reine Substanz enthalten. Wenn nun H. den Procentgehalt auf chemischem Wege höher fand, so spricht dies nur dafür, dass seine Substanz nicht ganz rein gewesen ist.

H. hat, wie schon erwähnt, auch die Samen einer Untersuchung unterzogen. Er vermochte mit Aether 41,056 % eines fetten, grüngelben Oeles von erst fadem, dann intensiv bitterem, kratzendem Ge-

schmack zu extrahiren. Der Gedanke, dass es sich hier ebenfalls um den in den Fruchtschalen enthaltenen Bitterstoff handele, lag da doch sehr nahe. Unser Autor spricht dies aber nicht einmal vermuthungsweise aus; und doch ist der Nachweis für das Vorhandensein des Hyänanchin in den Samen leicht zu erbringen. Einerseits wirkt nämlich ein Decoct von 1 g Samen unter typischen Erscheinungen auf Katzen mittleren Gewichts tödtlich; andererseits liefert die zur Darstellung des giftigen Bitterstoffes aus den Schalen angewandte Methode auch hier einen krystallinischen Körper, an dessen Identität mit Hyänanchin gar nicht zu zweifeln ist. Natürlich müssen die Samen dazu zuerst ihres Oeles beraubt werden, und dies geschieht am besten mittelst Petroleumäther, da dieser nur wenig von der wirksamen Substanz löst. Man gewinnt durch Erschöpfen von 30 g der zerstossenen Samen mit Petroleumäther und Verdampfen des letzteren 8 ccm eines klaren gelben Oeles, d. h. also 24,13 %, welches ein specifisches Gewicht von 0,905 besitzt. Es stellen ferner 0,4 g Samen die eben tödtliche Dose pro Kilo Katze dar; demnach enthalten die Samen 0,75 % Hyänanchin.

Was die Löslichkeit des Hyänanchin in Wasser und Alkohol anbetrifft, so kann ich Henkel's Angaben nur bestätigen. Dasselbe ist in Wasser und Alkohol leicht löslich; seine Löslichkeit nimmt in folgenden Lösungsmitteln mit absteigender Reihenfolge ab: Alkohol, Wasser, Aether, fette Oele, Benzol, Petroleumäther. Die Reaction des Aethers hat auf sein Lösungsvermögen keinen Einfluss. Die Löslichkeit in fetten Oelen ist für einen indifferenten Bitterstoff bemerkenswerth. Am leichtesten löst sich das Hyänanchin in heissem Alkohol.

Von Reagentien, welche erfolglos angewandt wurden, nenne ich: Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Quecksilberjodidjodkalium, Gerbsäure und Goldchlorid. Sehr brauchbar zum Nachweis des Hyänanchin ist dagegen seine Bitterkeit. Als Grenze des bitteren Geschmackes wurde nach Ramm (l. c. p. 139) diejenige Verdünnung angenommen, von der noch 2 Tropfen auf der Zunge einen eben merkbaren bitteren Geschmack hervorbrachten [1]). Für Hyänanchin liegt diese bei 1:20000.

Zum Schluss dieses Capitels möchte ich mein Bedauern darüber ausdrücken, dass es mir versagt war, Elementaranalyse und Moleculargrössenbestimmung für das Hyänanchin beizubringen. Mein eigenes Material reichte dazu nämlich nicht aus, und das aus der chemischen Fabrik von Dr. Th. Schuchardt bezogene Hyänanchin erwies sich als ganz unwirksam (0,1 g desselben brachte an Katzen gar keine Vergiftungserscheinungen hervor), kann mithin überhaupt nicht aus Hyänanchin bestehen. Auf Protest Prof. Kobert's wurde von derselben Firma ein neues Präparat gesandt, welches ebenso unwirksam war als das erste. Gleichzeitig protestirte Herr Schuchardt auf's Energischste gegen unsere Behauptung, sein Präparat sei schlecht. Darauf hin brachen wir die Verbindung mit ihm ab. Da es aber einen anderen Lieferanten für Hyänanche oder Hyänanchin nicht giebt, so muss

---

1) Bei Ramm (l. c.) ist irrthümlich beim Druck der Arbeit die Angabe, dass immer 2 Tropfen genommen wurden, weggeblieben.

die weitere chemische Untersuchung so lange unterbleiben, bis entweder ein neuer Lieferant sich gefunden, oder Herr Schuchardt sein Unrecht eingesehen und ein besseres Präparat geliefert haben wird.

IV. Wirkung.

Symptome. Dem Namen Hyänanchin liegt offenbar die Idee zu Grunde, dass das Gift Hyänen gleichsam erwürge. In der That bemerkt man gleich zu Beginn der Vergiftung eine plötzliche und bedeutende Steigerung der Athemfrequenz, welche während der ganzen Dauer der Vergiftung anhält. Die Luft wird dabei unter hörbarem Geräusch eingezogen, später tritt Röcheln auf und unter den zum Leben nöthigen Funktionen stellt die Athmung als erste ihre Thätigkeit ein. Immerhin ist dies nur ein Moment in dem bei jeder Applicationsmethode so ausserordentlich characteristisch sich abspielenden Vergiftungsbilde. Dasselbe stellt sich folgendermassen dar: Schon bald nach Einführung des Giftes erscheint das Versuchsthier matt, zeigt wenig Interesse für die Aussenwelt und liegt still da, nur hin und wieder klagende Laute ausstossend. Es steht dieses Verhalten im Gegensatz zu dem bei der Strychninvergiftung, wo sich gleich zu Beginn grosse Unruhe bemerkbar macht. Nicht lange darauf tritt Speichelfluss auf. Das Versuchsthier wird jetzt unruhig; nicht selten treten Brechbewegungen auf, auch Harn und Fäces werden häufig entleert. Die Athemfrequenz steigt sehr constant und plötzlich auf das 6—8fache der normalen; etwas später treten die ersten Zuckungen auf. Dieselben sind zunächst wenig ausgiebig und beschränken sich auf das Gebiet des Kopfes. Es zucken die Ohren, die Augenlider, die Lippen. Diese Zuckungen treten mit immer kürzeren Pausen auf und ziehen endlich den gesammten Kopf in Mitleidenschaft. Derselbe führt blitzschnelle Nickbewegungen aus, meist mehrere schnell hintereinander. Allmälig betheiligen sich auch der Rumpf, die vorderen und ganz zuletzt auch die hinteren Extremitäten. Ein Vergleich mit der Wirkung des Strychnin zeigt bemerkenswerthe Verschiedenheiten. Während letzteres Gift nämlich zuerst an den hinteren Theilen des Körpers Zuckungen hervorbringt, welche sich erst später nach vorn hin fortpflanzen, das Gebiet der Gehirnnerven aber stets verschonen, wirkt Hyänanchin gerade entgegengesetzt: Motorische Erregungszustände werden vom Hyänanchin zuerst im Gebiete der Gehirnnerven, dann erst in den vorderen, endlich in den hinteren Körpertheilen ausgelöst. Die für Strychnin so typische Tetanusform der Krämpfe tritt beim Hyänanchin sehr zurück gegen andere Formen der Convulsionen. Ferner ruft Strychnin in diesem Stadium eine ganz typische und exquisite Steigerung der Reflexerregbarkeit hervor. Beim Hyänanchin findet sich nichts dergleichen: die Reflexerregbarkeit bleibt normal. Die oben gekennzeichneten Zuckungen erscheinen nun immer häufiger und mit immer kürzeren Pausen, bis schliesslich mit einem ausgesprochen tetanischen Krampfanfall die Vergiftung in

ein neues Stadium tritt. Der Körper wird über die Bauchfläche gekrümmt; die Extremitäten führen kurze stossende Bewegungen aus, und die Zähne schlagen hörbar aufeinander. Das dauert etwa 3/4 Minuten; dann geht die Flexion der Wirbelsäule in eine intensive Streckung über, und die Extremitäten werden starr und steif. Der ganze Anfall dauert reichlich 1 Minute und endet bei grosser Dosis mit dem Tode. Während des Anfalles sind die Pupillen erweitert; es besteht vollständige Reactionslosigkeit und etwas gesteigerte Körpertemperatur; zugleich geht der Puls rapid in die Höhe. In der darauffolgenden Pause werden die Pupillen wieder enger, reagiren auf Licht und sensibele Reize, und der Puls wird normal. Das Versuchsthier liegt kraftlos auf der Seite, das Bewusstsein scheint indessen nicht vollständig geschwunden zu sein. Diese Anfälle wiederholen sich nun mit immer kürzeren Pausen. Der erste Anfall ist der stärkste, die folgenden schwächen sich immer mehr ab, werden dabei aber so häufig, dass freie Zwischenzeiten kaum wahrzunehmen sind. Bei längerer Dauer dieses Stadiums der Vergiftung nehmen die hinteren Extremitäten nicht mehr an der Bewegung Theil. Sie erscheinen vollständig schlaff und erregen den Eindruck einer Parese, ja Paralyse. Sehr eigenthümlich sind die Bewegungen, welche das Versuchsthier mit dem Kopf meist unmittelbar nach einem tetanischen Anfalle ausführt. Derselbe wird langsam und regelmässig bald nach rechts bald nach links gewandt; es ist, als ob das Thier einen hinter ihm gelegenen Gegenstand fixiren wollte, ohne die Lage des Körpers zu verändern. Gegen Ende wird die Athmung langsam und unregelmässig und sistirt schliesslich vollständig, während das Herz meist noch eine Zeit lang weiterschlägt. Reines und unreines Hyänanchin (Decoct) wirken gleich.

Sectionsbefund. Die Section ergiebt so gut wie nichts: Einige subpleurale Ekchymosen, stärkere Füllung des rechten Herzens und gelegentlich Blutaustritte zwischen die Rückenmarkshäute.

Erklärung der Wirkungsweise. Die Vergiftungserscheinungen sind im Wesentlichen durch eine centrale Reizung des Nervensystems bedingt. Die Zeitfolge der im Vergiftungsbilde hervortretenden Symptome lässt annehmen, dass zunächst im Gehirn das Centrum der Speichelsecretion, nächstdem das der Bewegung des Magendarmcanals gereizt werden. Bald folgt Erregung des Athmungscentrums und der motorischen Centren der Stammesmusculatur in der Rinde des Gehirnes nach. Die Centren des Rückenmarks bleiben zunächst unbeeinflusst. Mit den vollständig ausgebildeten tetanischen Anfällen kommt es endlich auch zu einer Reizung der der Körpermusculatur vorstehenden motorischen Centren resp. Apparate des Rückenmarks. Die auf die Reizung folgende Lähmung scheint dagegen den umgekehrten Weg einzuschlagen.

Verhalten verschiedener Thierspecies. Ich habe das Vergiftungsbild entsprechend den an Katzen gemachten Erfahrungen aufgezeichnet. Das Hyänanchin übt aber, wie es scheint, auf alle Säugethiere die gleiche Wirkung aus. Es wurden im Ganzen 42 Katzen, 6 Hunde, 3 Kaninchen und 2 Ratten vergiftet, ohne dass sich irgend erhebliche Differenzen ergeben hätten. In gleicher Weise verhielten sich auch Hühner und Tauben. Nur die an 20 Fröschen vorgenommenen Versuche lassen sich nicht in dieses Schema einfügen, insofern

bei ihnen Reizerscheinungen zuerst und vorwiegend an den hinteren Extremitäten ausgebildet sind.

Tödtliche Dose. Die tödtliche Dosis bei subcutaner Einspritzung für die Thiere verschiedener Gattung schwankt innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Für Katzen beträgt dieselbe pro kg 3 mg, für Kaninchen 14 mg; bei Hunden liessen sich durch eine Dosis von 6 mg wohl starke Zuckungen, nicht aber tetanische Krämpfe hervorrufen. Eine mit 6 mg Hyänanchin vergiftete Taube von 500 g ging schnell zu Grunde; an einem Hahn von 2000 g traten nach subcutaner Injection von 9 mg gar keine Erscheinungen auf. Sehr verschieden verhielten sich endlich die Winter- und die Frühlingsfrösche. Letztere vertrugen erheblich grössere Dosen des Giftes. Von diesen Ergebnissen ist wenigstens das eine, dass Kaninchen fast fünf Mal so unempfindlich sind als Katzen, von erheblichem Interesse; für Strychnin besteht eine derartige Differenz nämlich gar nicht.

Es sei mir gestattet zur Illustration der in Betreff der Wirkung gemachten Angaben einige Versuche ausführlicher anzuführen.

Versuch 1. Einer Katze von 4200 g wird der Aetherauszug von 10 g Fruchtschalen in wässriger Lösung um 12 h. 5 m. subcutan injicirt. Um 12 h. 30 m. tritt Speichelfluss auf, die Katze erbricht ein wenig bräunliche Flüssigkeit, schreit, bewegt sich aber scheinbar ohne besondere Mühe. Um 12 h. 40 m. setzt ein Krampfanfall ein, der mit dem Tode abschliesst. Eingeleitet wird derselbe durch einen leichten, jedoch blitzschnell anwachsenden Tremor, welcher das dem Thier zur Unterlage dienende Brett des Käfigs erzittern macht und dann nach Verlauf einiger Secunden in heftige Krämpfe übergeht. Das Thier greift mit den vorderen Extremitäten in die Stäbe des Käfigs, während der Körper von stossartigen Zuckungen hin- und hergeworfen wird; die hinteren Extremitäten gleiten über den Rand des Sitzbrettes und trotz der verzweifelten Anstrengungen, sich auf letzterem zu behaupten, fällt der Körper schwer auf den Boden des Käfigs auf. Nicht ein Moment der Ruhe ist dem Thiere gegönnt. Die Extremitäten machen stossende und schlagende Bewegungen; die Zähne schlagen hörbar aufeinander; der Körper zuckt und windet sich, bald auf der Seite, bald auf dem Rücken liegend; der Kopf wird häufig der Bauchfläche genähert, wobei die Extremitäten in extremer Flexionsstellung angezogen werden. Ein characteristisch ausgebildeter Opisthotonus fehlt. Die Athmung ist sehr frequent und röchelnd; aus dem Maul entleeren sich geringe Mengen Speichel. Allmählich werden die Zuckungen etwas schwächer, die Athembewegungen flach und unregelmässig und setzen schliesslich ganz aus. Um 1 h. ist das Thier verendet. Bei der Section findet sich das Herz schlaff, die Lungen collabirt und an der Oberfläche mit zahlreichen Ecchymosen verschiedener Grösse besetzt; Milz, Leber, Niere und Blase normal, der Darm in seiner ganzen Ausdehnung blass, von normalem Aussehen und wenig Galle enthaltend; die Hirnhäute und die Hirnsubstanz nicht injicirt.

Versuch 2. Einem Hunde von 2050 g wird um 12 h. 18 m. der wässrige Auszug von 10 g Fruchtschalen mittelst der Schlundsonde in den Magen eingeführt. Um 12 h. 25 m. erbricht er bräunliche Massen. Das Erbrechen wiederholt sich noch mehrfach; es wird dabei eine zum Theil aus Speichel bestehende schaumige Flüssigkeit entleert. Um 12 h. 40 m. treten die ersten Zuckungen auf, zuerst nur vereinzelt, dann immer häufiger und häufiger. Um 12 h. 43 m. fällt der Hund auf Seite und Rücken und führt mit den Extremitäten ganz unregelmässige krampfartige Bewegungen aus. Das dauert indessen nur ganz kurze Zeit; das Thier liegt gleich darauf wieder verhältnissmässig ruhig in der Bauchlage da. Um 12 h. 50 m. tritt ein zweiter allgemeiner Krampfanfall ein. Die vorderen Extremitäten liegen in extremer Abductionsstellung flach dem Fussboden auf, die hinteren werden ähnlich den ausgestreckten hinteren Extremitäten eines Frosches gehalten und rücken den Körper unter steten Bewegungen um ein geringes nach vorn. Der Kopf schlägt mit erheblicher Kraft auf den Boden auf, der Hund drückt ihn, um dies zu vermeiden, dicht an den Fussboden an, hebt ihn aber im Drange des Augenblicks bald wieder, und das Spiel beginnt von Neuem. Dabei werden anhaltend Kau-

bewegungen ausgeführt und reichlicher Schaum steht vor dem Maul. Noch einmal tritt eine Pause von ein paar Minuten auf, dann aber setzt der Krampfanfall von Neuem mit gewaltiger Energie ein. Zunächst beginnt er in eben beschriebener Weise, bald aber liegt der Hund auf der Seite; die Extremitäten fahren in unregelmässiger Weise hin und her und zucken häufig blitzschnell ein paar Mal hintereinander zusammen. Der ganze Körper ist in ununterbrochener Bewegung; bald wälzt er sich um seine Längsaxe, bald zuckt er wie vom electrischen Schlage berührt, bald wird er dergestalt gekrümmt, dass die Wirbelsäule einen mit der Concavität zum Rücken gerichteten, stark gespannten Bogen bildet. Derartige, dem Opisthotonus nahestehende Zustände treten übrigens, wenn auch häufig, so doch nur auf kurze Zeit ein. Unter fortwährenden Krämpfen erfolgt der Tod um 1 h. 26 m. Die Section ergiebt mit Ausnahme eines auffallend blassen Herzens und der bisher stets beobachteten subpleuralen Ecchymosen einen normalen Befund.

Versuch 3. Ein kleiner Frosch wird mit der Gesammtmenge eines aus 1 g Samen von Hyaenanche globosa Lamb. hergestellten Decoctes um 5 h. 48 m. vergiftet. Nach 15 Minuten erscheint der Frosch nicht mehr normal; er hält das Maul geöffnet, die Augen halb geschlossen und vermag sich, auf den Rücken gelegt, nicht mehr in die normale Lage zurückzubringen. Um 6 h. 45 m. treten die ersten krampfartigen Bewegungen an den hinteren Extremitäten ein. Diese werden zuerst auf kurze Zeit extrem gestreckt, dann führen sie Schwimmbewegungen aus, welche allmählich auch auf die vorderen Extremitäten übergehen. Im Ganzen bleiben die letzteren weniger betheiligt. Auch der Rumpf wird ergriffen, wenngleich in geringerem Maasse. Im Allgemeinen sind die Bewegungen träge und erinnern mehr an willkürliche; nur selten treten die sonst so characteristischen, eigentlichen Zuckungen auf. Der Frosch reagirt auf mechanische und electrische Reize in fast normaler Weise. Die Extremitäten sind meist schlaff, nur selten starr gespannt. Passiven Bewegungen folgen sie im ersten Moment ohne Widerstand; macht man aber grössere Excursionen, so treten spastische Zustände ein. Allmählich werden die Krämpfe schwächer; um 9 h. 5 m. liegt der Frosch bewegungslos da, reagirt auf mechanische Reize nicht mehr und das Herz hat aufgehört zu schlagen. Auf Reize contrahirt sich aber dasselbe, um dann bald wieder still zu stehen.

Um die Betheiligung des Rückenmarkes an der Reizung festzustellen, wurde folgender Versuch gemacht:

Versuch 4. Einem Frosch von 34 g werden um 4 h. 12 m. 3 ccm einer auf 4 ccm eingeengten Wasserkochung von 1 g Fruchtschalen subcutan injicirt, nachdem zuvor durch einen Scherenschnitt hinter den Augen die Continuität des Hirnes und Rückenmarkes unterbrochen worden war. Um 4 h. 22 m. treten starke tetanische Contractionen des ganzen Körpers auf. Nur geringe Pausen schieben sich zwischen die einzelnen Anfälle, und nach 5 Minuten liegt der Frosch bewegungslos und schlaff da; die Reflexerregbarkeit ist erloschen und das Herz steht still. Durch starke Reize kann man es nur zu einigen wenigen Contractionen veranlassen. Die electrische Erregbarkeit ist erhalten, ebenso die Längsleitung des Rückenmarkes, die Querleitung dagegen ist unterbrochen.

Bekanntlich giebt es Gehirnkrampfgifte, Rückenmarkkrampfgifte und gemischte Krampfgifte. Dieser Versuch zeigt, dass unser Gift kein reines Gehirnkrampfgift ist, denn in diesem Falle hätte die Halsmarkdurchtrennung die Krämpfe unmöglich machen müssen. Das Hyänanchin gehört also in die Gruppe der gemischten Krampfgifte. Es wäre wohl eigentlich nöthig gewesen, den Beweis für die Richtigkeit dieses Satzes auch am Warmblüter zu erbringen; indessen scheute ich vor dem immerhin grausamen Versuch der Rückenmarkdurchschneidung am Warmblüter zurück. Ich konnte dies allenfalls unterlassen, da mein Commilitone Ramm soeben mit einer grösseren Versuchsreihe betreffs der Wirkung der Gehirnkrampfgifte beschäftigt ist und dabei auch zum Hyänanchin wird Stellung nehmen müssen.

Dass die Erregbarkeit der peripheren Nerven unverändert ist, ergiebt sich aus

Versuch 5. Es werden einem Frosch beide Nervi ischiadici freigelegt. Das rechte Bein wird mit Ausnahme des Ischiadicus abgebunden, das linke bleibt frei. Um 10 h. 27 m. wird sodann der Frosch mit einem Decoct von 0,25 g Fruchtschalen vergiftet. Nachdem die Giftwirkung um 11 h. 19 m. eingetreten und constatirt worden war, dass beide Extremitäten in gleicher Weise an den Krämpfen sich betheiligen, werden die beiden Ischiadici an der Austrittsstelle aus dem Rückenmarke abgeschnitten und bei gleichem Rollenabstande mit einem Inductionsapparat auf ihre Erregbarkeit geprüft. Die vom rechten Ischiadicus ausgelösten Bewegungen sind nur unerheblich schwächer als die linksseitigen, eine durch die mangelhafte Versorgung der Musculatur des rechten Beines mit Blut leicht erklärliche Thatsache. Dass auch sensible Reize präcise wirken, beweisen die Reflex- und Abwehrbewegungen.

Von grossem, nicht nur theoretischem, sondern auch practischem Interesse ist das Verhalten des vasomotorischen Centrums dem Gift gegenüber. Die Todesursache bei der Strychninvergiftung bei nicht curarisirten und nicht künstlich ventilirten Thieren ist bekanntlich ebenso wie bei der Hyänanchinvergiftung eine Lähmung des Athmungscentrums. J. Denys[1]) ging nun von der Thatsache aus, dass der letale Abschluss einer Strychninvergiftung sich durch künstliche Respiration zwar verzögern, nicht aber verhindern lasse. Den Grund hierzu fand er in einer nach anfänglicher Reizung eintretenden Lähmung des vasomotorischen Centrums. Weiter stellte aber Denys fest, dass am curarisirten Thier, d. h. also an einem Thier, bei welchem die tetanischen Anfälle unterdrückt werden, zwar wohl eine Erhöhung, nicht aber eine Herabsetzung des Blutdruckes eintrete, so dass das Thier also viel mehr Strychnin verträgt als ein nicht curarisirtes. Die Denys'schen Angaben haben später durch E. Poulsson[2]) eine Bestätigung erfahren, welcher sagt: „Das Strychnin hat in kleinen Dosen keine lähmende Wirkung auf das vasomotorische Centrum. Aber auch grössere Gaben scheinen keine selbstständige lähmende Wirkung auf das Gefässnervencentrum auszuüben, falls das Thier curarisirt ist“. Diese Angaben machten einen Vergleich der Blutdruckwirkung des Strychnin mit der des Hyänanchin wünschenswerth.

Versuch 6. Einer Katze von 2150 g wird die Vena jugularis links eröffnet. In das centrale Ende wird eine Injectionscanüle eingebunden; das periphere wird mit einer Ligatur versehen. Ebenso wird die rechte Carotis eröffnet und an ihrem peripheren Theil unterbunden. In das centrale Ende kommt die mit dem Manometer in Verbindung stehende Arteriencanüle. Endlich wird tracheotomirt. T. = Zeit, Bd. = Blutdruck, P. = Puls.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
10 h. 48 m.	218	144	Die Katze ist unruhig.
49 m.	162	180	
50 m.	174	180	
51 m.	170	248	
54 m.	176	240	
55 m.	170	248	

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **20**, 1886, p. 306.
[2]) Ibid. Bd. **26**, 1890, p. 22.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
10 h. 57 m.	176		I. Injection von 3 mg Hyänanchin.
58 m.	172	248	Die Athmung hört auf; künstliche Respiration von jetzt ab bis zum Ende.
59 m.	164	212	
60 m.	170	224	
11 h. 1 m.	170	224	II. Injection von 3 mg Hyänanchin.
2 m.	170	208	
4 m.	168	212	III. Injection von 3 mg Hyänanchin.
6 m.	190	240	IV. Injection von 3 mg Hyänanchin.
7 m.	170	212	Zuckungen.
8 m.	182	180	Zuckungen.
9 m.	**210**		
10 m.	172	180	
11 m.	172	156	V. Injection von 3 mg Hyänanchin.
12 m.	198		Zuckungen.
13 m.	170	156	
14 m.	174	136	Zuckungen.
15 m.	208		VI. Injection von 3 mg Hyänanchin.
16 m.	**240**		Tetanus.
17 m.	182	180	
18 m.	188		Zuckungen.
19 m.	170		Tetanus.
20 m.	138		
21 m.	130	160	Tetanus.
22 m.	146	176	Zuckungen.
23 m.	132		Tetanus.
24 m.	124	184	Tetanus.
25 m.	114		Zuckungen.
26 m.	86		Tetanus.
27 m.	80		Zuckungen.
28 m.	102		Zuckungen.
29 m.	104		Zuckungen.
30 m.	58		
31 m.	104		Tetanus.
32 m.	58	172	
33 m.	72		Zuckungen.
34 m.	74		
35 m.	84		Zuckungen.
36 m.	120		
37 m.	122		VII. Injection von 3 mg Hyänanchin. Zuckungen.
38 m.	124	128	Herzschlag unregelmässig.
39 m.	110		
40 m.	118		Zuckungen.
41 m.	114		Zuckungen.
42 m.	114		
43 m.	72		VIII. Injection von 3 mg Hyänanchin.
44 m.	102		Zuckungen.
45 m.	102		
46 m.	110		Ununterbrochene Zuckungen.
47 m.	116		
48 m.	114		

Der Versuch wird abgebrochen; das Thier lebt aber bei künstlicher Respiration weiter. Um 1 h. 15 m. wird es getödtet.

Versuch 7. Katze von 3500 g. Die Versuchanordnung ist dieselbe, nur wird später curarisirt.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 32 m.	192	128	Die Katze ist unruhig.
33 m.	138	140	
34 m.	114	160	
35 m.	150	136	
36 m.	148	132	
37 m.	114	128	
38 m.	168	116	
39 m.	150	132	
40 m.	114	124	
41 m.	114	120	
44 m.	184		Curare; künstliche Respiration.
45 m.	182	160	
46 m.	170	160	
47 m.	142	200	
48 m.	142	200	
49 m.	148	200	
50 m.	156	200	
51 m.	154		I. Injection von 3,9 mg Hyänanchin.
52 m.	156	204	
53 m.	160	240	
54 m.	166	240	
55 m.	170	232	
56 m.	**236**	220	II. Injection von 3,9 mg Hyänanchin.
57 m.	174	228	
58 m.	142	208	
59 m.	144	216	
60 m.	156	208	
12 h. 1 m.	154	208	
2 m.	180	200	
3 m.	164	208	
4 m.	158	216	III. Injection von 3,9 mg Hyänanchin.
5 m.	158	220	
6 m.	174	208	
7 m.	178	208	
8 m.	168	228	
9 m.	166	220	
10 m.	176	200	
11 m.	176	200	IV. Injection von 3,9 mg Hyänanchin.
12 m.	202	224	
13 m.	184	224	
14 m.	180	216	
15 m.	172	206	
16 m.	188	206	
17 m.	180	224	
18 m.	184	216	V. Injection von 3,9 mg Hyänanchin.
19 m.	168	216	
20 m.	174	220	
21 m.	176	224	
22 m.	198	216	
23 m.	**292**	228	
24 m.	280	232	
25 m.	264	228	VI. Injection von 3,9 mg Hyänanchin.
26 m.	266	216	
27 m.	240	212	
28 m.	220	216	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 29 m.	234	200	
30 m.	202	184	
31 m.	182	188	
32 m.	178	208	VII. Injection von 3,9 mg Hyänanchin.
34 m.	200	208	
35 m.	158	180	
36 m.	224	208	
37 m.	260	200	
38 m.	214	220	
39 m.	212	212	
40 m.	230	208	
42 m.	190	192	VIII. Injection von 3,9 mg Hyänanchin.
43 m.	212	192	
44 m.	242	180	
45 m.	212	168	
46 m.	186	192	
47 m.	212	184	
48 m.	170	168	
50 m.	156	176	IX. Injection von 3,9 mg Hyänanchin.
51 m.	160	172	
52 m.	156	160	
53 m.	164	168	
54 m.	158	160	
55 m.	160	152	
56 m.	152	156	
57 m.	164	168	
58 m.	144	180	X. Injection von 3,9 mg Hyänanchin.
60 m.	190	176	
1 h. 1 m.	194	188	
2 m.	180	192	
3 m.	210	188	
4 m.	200	200	
5 m.	208	200	
6 m.	222	196	
7 m.	222	200	
8 m.	214	200	
9 m.	220	200	
10 m.	208	208	
11 m.	222	200	
12 m.	196	192	
13 m.	210	192	
14 m.	162	196	
15 m.	196	200	
16 m.	196	208	
17 m.	182	204	
18 m.	148	188	
19 m.	142	168	
20 m.	124	156	
24 m.	116	180	
25 m.	134	176	
26 m.	134	152	
27 m.	132	156	
28 m.	138	152	
29 m.	134	176	
30 m.	134	168	
31 m.	134	152	
32 m.	132	168	
34 m.	132	176	Thier erwacht; daher neues Curare.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
1 h. 37 m.	96	176	
38 m.	96	192	
39 m.	112	184	
40 m.	116	196	
42 m.	118	188	
43 m.	121	184	
45 m.	124	196	
46 m.	136	188	
47 m.	146	188	
48 m.	134	200	
49 m.	128	200	
50 m.	132	192	
51 m.	122	196	
52 m.	124	192	
53 m.	128	200	
55 m.	130	200	
56 m.	136	192	
58 m.	158	192	
60 m.	104	192	
2 h. 2 m.	106	192	
3 m.	146	196	
4 m.	136	188	
5 m.	126	200	
7 m.	112	184	
8 m.	126	196	
9 m.	126	188	
11 m.	136	200	
13 m.	126	192	
14 m.	60	192	
15 m.	60	192	
16 m.	60	196	
17 m.	60	196	
18 m.	60	200	Versuch abgebrochen, obwohl das Thier noch recht wohl lebensfähig ist.

Man ersieht aus diesen beiden Versuchen, dass die Denys'schen Ergebnisse sich fast unverändert auf das Hyänanchin übertragen lassen. Durch Strychnin wird sowohl beim curarisirten wie beim nichtcurarisirten Thiere der Blutdruck plötzlich rapid in die Höhe getrieben. Beim curarisirten Thiere sinkt er dann allmälig auf die Norm, um sich auf dieser lange Zeit zu erhalten. Beim nichtcurarisirten Thier dagegen sinkt er plötzlich tief unter die Norm. Das Hyänanchin bewirkt nun das Gleiche; nur gehen die Erhöhung und beim nichtcurarisirten Thier der Abfall des Blutdrucks langsamer vor sich. Die Blutdrucksteigerung lässt sich in Versuch 6, welcher am nichtcurarisirten Thier vorgenommen wurde, deutlich erkennen, noch stärker tritt sie indessen in Versuch 7 am curarisirten Thier hervor. Sie beträgt hier auf dem Maximalstande fast das Doppelte der Norm. In beiden Versuchen übertraf die eingeführte Giftmenge die eigentlich letale Dose fast um das 4fache; trotzdem trat der Tod in 2 Stunden und 15 Minuten vom Beginne der Giftwirkung an noch nicht ein. Damit ist bewiesen, dass beim Strychnin wie beim Hyänanchin vom curarisirten und künstlich respirirten Thiere ganz ausserordentlich viel grössere Dosen vertragen werden

als vom nicht curarisirten. Ganz dasselbe gilt, wie mein Commilitone Radziwillowicz [1]) nachgewiesen hat, vom Cytisin und, wie Prof. Kobert nachgewiesen hat, von dem jetzt mit dem Cytisin als identisch nachgewiesenen Ulexin. Bei allen genannten Giften ist eben Lähmung des Athemcentrums die Todesursache. Da der Blutdruck beim nichtcurarisirten Thier (Vers. 6) um dieselbe Zeit bereits erheblich tiefer gesunken war als beim curarisirten (Vers. 7), so lässt sich annehmen, dass in Vers. 6 auch bei Fortsetzung des Versuches eine vollständige Lähmung des vasomotorischen Centrums früher eingetreten wäre als in Vers. 7. Ich habe nun, um diese Frage weiter zu verfolgen, an einem curarisirten Thier so lange intravenöse Injectionen von Hyänanchin vorgenommen, bis schliesslich doch der Tod erfolgte (conf. Vers. 9). Es zeigte sich dabei, dass Puls- und Blutdruck bis zuletzt auf einer Höhe blieben, welche zur Erhaltung des Lebens ausreicht, dass sie dann aber ganz plötzlich auf 0 sanken. Es scheint also auch durch die Curarewirkung eine endgültige Lähmung des vasomotorischen Centrums beim Hyänanchin nicht verhindert werden zu können. Trotz der gegentheiligen Angabe von Denys erscheint es mir wahrscheinlich, dass auch beim Strychnin das Verhalten ein gleiches ist.

Ob eine auffallende Wirkung auf das Herz und den Puls vorhanden ist, sollte der folgende Versuch zeigen.

Versuch 8. Ein Froschherz wird mit einer Mischung von 40 ccm filtrirten Kalbsblutes und 60 ccm physiologischer Kochsalzlösung am Williams'schen Apparat durchströmt. T. = Zeit, Q. = pro Minute ins Reservoir zurückgepumpte Flüssigkeitsmenge, P. = Pulsfrequenz pro Minute.

T.	Q.	P.	Bemerkungen.
4 h. 14 m.	5,0	43	
18 m.	5,0	42	
21 m.	5,5	44	
24 m.	4,5	42	
27 m.	5,0	43	Um 4 h. 30 m. wird noch 1 ccm eines auf 2,3 ccm eingeengten Decoctes von 1,0 g Fruchtschalen dem Blute zugesetzt, entsprechend 13 mg Hyänanchin.
34 m.	4,5	34	
36 m.	4,7	34	
39 m.	4,5	34	
44 m.	4,2	33	
47 m.	4,2	34	
51 m.	4,2	33	
53 m.	4,2	34	
55 m.	4,0	33	
59 m.	4,0	34	
5 h. 4 m.	4,0	35	
6 m.	3,7	35	
10 m.	4,2	36	Um 5 h. 13 m. wird noch 1 ccm desselben Decoctes dem Blute zugesetzt, also wiederum 13 mg Hyänanchin.
16 m.	4,0	34	
19 m.	4,0	32	
22 m.	4,0	30	
24 m.	4,0	30	
27 m.	4,2	29	

[1]) Diese Institutsarb. Bd. 2, p. 56.

T.	Q.	P.	Bemerkungen.
5 h. 29 m.	4,0	30	
31 m.	4,2	30	
33 m.	4,2	29	
37 m.	4,0	28	
47 m.	3,7	26	
49 m.	3,5	26	
52 m.	3,5	26	
54 m.	3,7	25	
60 m.	3,5	26	
6 h. 2 m.	3,5	27	
4 m.	3,5	27	
6 m.	3,2	26	
9 m.	3,0	27	
11 m.	3,0	27	
7 h. 5 m.	3,2	27	

Somit ist bewiesen, dass selbst sehr grosse Dosen unseres Giftes das Herz des Frosches nicht beeinflussen. Aus den Versuchen am Warmblüter liess sich dies ebenfalls für das Warmblüterherz schliessen.

Die häufigen Stuhlentleerungen im Beginne der Vergiftung machten es wahrscheinlich, dass das Hyänanchin auch auf die Darmthätigkeit einwirke. Um dieses festzustellen, wurde angestellt der

Versuch 9. Einem Hunde von 2400 g wird die linke Vena jugularis communis freigelegt und eröffnet. Das centrale Ende wird mit einer Injectionscanüle versehen, das periphere unterbunden. Nun wird auch die Trachea eröffnet, mit der Darreichung von Curare zugleich die künstliche Respiration eingeleitet und durch einen grossen Schnitt in der Linea alba der Darm freigelegt. Das Thier wird darauf um 10 h. 37 m. in den Wärmekasten gebracht und 12 Minuten lang beobachtet. Da keine peristaltischen Bewegungen wahrgenommen werden können, erhält es 3 mg Hyänanchin. Schon nach einer Minute ist eine Wirkung vorhanden, welche immer deutlicher hervortritt: am Magen verlaufen peristaltische Wellen von der Cardia zum Pylorus; an dem Darm treten ampullenartige Auftreibungen und dicht nebenbei Einziehungen auf. Um 11 h. 20 m. hat die Peristaltik an Magen und Darm ihren Höhepunkt erreicht; der Puls beträgt 180 Schläge in der Minute. Um 11 h. 55 m. sistiren die peristaltischen Bewegungen und der Hund erhält deshalb nochmals eine Injection von 3 mg Hyänanchin. Um 12 h. treten am Magen und Darm wiederum peristaltische Bewegungen ein; sie sind indessen nicht mehr so lebhaft wie vorhin und verharren in diesem Zustande bis zum Schluss des Versuches.

Um über die Todesursache am curarisirten Thier ein Urtheil zu gewinnen, werden die Injectionen von je 3 mg in rascher Folge alle 3 Minuten fortgesetzt, bis um 1 h. der Tod eintritt. Die Pulsfrequenz betrug um 12 h. 25 m. 216, um 12 h. 39 m. 248, um 12 h. 45 m. 100, um 12 h. 52 m. 104 und um 12 h. 56 m. 136. Die Pulsfrequenz war demnach zwar erheblich heruntergegangen, um 12 h. 56 m. liess sich jedoch noch deutlich das Pulsiren der Darmgefässe wahrnehmen. Um 1 h. stand das Herz plötzlich still.

Eine Wirkung auf den Uterus konnte ich nicht erzielen. Ich vergiftete z. B. eine Katze von 2650 g mit 3 mg der reinen Substanz, ohne dass Wehen eingetreten wären, und fand nach erfolgtem Tode bei der Section im nicht contrahirten Uterus fast ausgetragene Föten.

Was die Ausscheidung des Hyänanchin aus dem Körper betrifft, so war es von vornherein wahrscheinlich, dass dasselbe unver-

ändert den Organismus verlasse. In der That gelang es mir, dasselbe aus dem Harn wieder zu gewinnen und zwar durch Ausschütteln mit Aether.

Auf die Reaction des Harns brauchte, wie sich ergab, beim Ausschütteln keine Rücksicht genommen zu werden. Der Verdunstrückstand des Aethers besass den furchtbar bitteren Geschmack der ursprünglichen Substanz. Ob der so wiedergewonnene Bitterstoff noch physiologisch wirksam ist, sollen die folgenden zwei Versuche zeigen.

Versuch 10. Einem Frosche wird um 11 h. 20 m. die Aetherausschüttelung des Harnes einer nur schwach vom Magen aus vergifteten Katze nach Verdunstung des Aethers in wässriger Lösung subcutan injicirt. Um 11 h. 40 m. treten sehr charakteristische Zuckungen an den hinteren Extremitäten auf. Der Frosch bleibt in Rückenlage gebracht ruhig liegen. Um 12 h. 30 m. sistiren die Krämpfe und der Frosch macht am nächsten Tage wieder einen normalen Eindruck.

Versuch 11. Der Harn eines mit Hyänanchin vergifteten Hundes wird mit Aether ausgeschüttelt. Der Verdunstungsrückstand des Aethers wird in wässriger Lösung einer kleinen Ratte um 9 h. 15 m. subcutan injicirt. Um 9 h. 33 m. treten leichte Zuckungen am Kopf auf, um 9 h. 47 m. sind die Bewegungen des Thieres unsicher und zitternd, und um 9 h. 57 m. tritt ein kurzdauernder tetanischer Anfall auf. Die Ratte erholt sich aber allmählich und ist gegen Abend wieder ganz munter.

Diese beiden Versuche zeigen, dass das Hyänanchin in wirksamer Form, also wahrscheinlich gänzlich unverändert, aus dem Organismus mit dem Harn wieder ausgeschieden wird.

V. Ergebnisse.

Das Hyänanchin ist ein chemisch indifferenter krystallinischer Bitterstoff, welcher sich in den Samen und der Samenschale der Hyaenanche globosa findet, und der den Organismus der Katze und des Hundes unverändert durchläuft und im Harn wiedererscheint, aus dem er durch Aether ausgeschüttelt werden kann.

Seiner pharmakologischen Wirkung nach gehört das Hyänanchin zu den centralen Krampfgiften. Auf die Peripherie der Nerven und auf die Musculatur hat es keinen Einfluss. Im pharmakologischen System muss es neben Strychnin gestellt werden, von dem es sich jedoch dadurch unterscheidet, dass es das Gehirn stärker angreift als das Rückenmark, während beim Strychnin das Rückenmark in sehr hohem Grade an der Vergiftung betheiligt ist. So erklärt es sich wohl auch, dass das Strychnin für Katzen und Kaninchen ziemlich gleich giftig ist, während das Hyänanchin für Thiere mit empfindlichem Gehirn, wie für Katzen, viel giftiger ist als für solche mit unempfindlichem Gehirn, wie Kaninchen. Immerhin ist das Hyänanchin selbst für die dafür so empfänglichen Katzen vier mal schwächer giftig als Strychnin. Gerade deshalb wäre es vielleicht therapeutisch verwendbar statt des doch immerhin gefährlichen Strychnins, und zwar bei denjenigen Krankheiten, wo wir das Strychnin seiner cerebralen Wirkungen wegen verordnen, also bei Amblyopie und centraler

Herabsetzung der Hörfähigkeit. Wir würden dabei den doppelten Vortheil haben, dass es das Gehirn stärker reizt als das Strychnin und doch dabei weniger giftig ist. Natürlich müssen darüber erst noch orientirende Versuche in Augen- und Ohrenkliniken angestellt werden.

Die Eigenschaft, Krämpfe durch centrale Reizung zu verursachen, findet sich ausser bei dem Hyänanchin auch noch bei anderen Bittermitteln, so bei dem in mancher Beziehung dem Hyänanchin sehr ähnlichen Pikrotoxin und in geringerem Grade nach Ramm bei dem Cetrarin. Das für Pikrotoxin aber so äusserst characteristische Vergiftungsbild beim Frosch ist beim Hyänanchin nicht vorhanden, und desshalb habe ich auch im System das Hyänanchin neben Strychnin und nicht neben Pikrotoxin gestellt.

Da Hyänanche zur Familie der Buxaceae gerechnet wird, so ist es nicht ohne Interesse zu bemerken, dass auch im gewöhnlichen Buchsbaum (Buxus sempervirens) sich ein Krampfgift findet, welches nach Ringer und Murrell[1]) unter Tetanus und spinaler Lähmung tödtet. Im Uebrigen will ich auf die Litteratur über Buxin, Parabuxin und Buxinidin hier nicht näher eingehen.

Mit den von Ramm untersuchten Bitterstoffen theilt das Hyänanchin ausser dem bitteren Geschmack und der krampfmachenden Wirkung auch noch die Eigenschaft, den Magendarmcanal zu erregen und reflectorisch Speichelfluss zu veranlassen. Nichtsdestoweniger will ich es als Mittel zur Anregung der Darmthätigkeit keineswegs empfehlen, denn wir kommen hier mit viel ungefährlicheren Bittermitteln vollkommen aus.

Da man früher Hyänanche zu den Euphorbiaceen rechnete, und da sie dieser Familie unverkennbar sehr nahe steht, so lag es nahe zu untersuchen, ob sich ähnlich wie in den Samen von Ricinus und Croton vielleicht auch in denen unserer Pflanze ein giftiges Toxalbumin findet. Meine Bemühungen, ein solches zu isoliren, waren jedoch erfolglos; auch erwies sich das mit Alkohol-Aether erschöpfte Samenpulver für Warmblüter als ungiftig. Mithin scheint ein Analogon des Ricins sich in Hyänanche nicht zu finden.

Es wäre sehr wünschenswerth, im Anschluss an die Hyänanche auch die Hura crepitans einer neuen Untersuchung zu unterziehen, da das Hurin mit dem Hyänanchin Aehnlichkeiten zu haben scheint. Leider ist die Hura aber nirgends käuflich, so dass die Ausführung dieser Untersuchung zunächst noch nicht in Angriff genommen werden konnte.

---

[1]) Med. Times and Gaz. 1876, II, 15. July, p. 76.

II.

Ueber Cephalanthin.

Von

Carl Mohrberg aus Curland.

I. Einleitung.

Die sehr bitter schmeckende Cephalanthus-Rinde ist schon wiederholt Gegenstand der Besprechung und chemischer Untersuchungen gewesen. Schon vor mehr als 13 Jahren hat Hattan[1]) bei der Verarbeitung dieser Rinde eine dem Aeskulin ähnliche, fluorescirende, krystallinische Säure, einen saponinartigen Körper, Gerbsäure, zwei Harze, von denen das eine glycosidischer Natur ist und nur in Alkohol, das andere in Alkohol und Aether löslich ist, ferner Fett, Gummi, Glycose und Stärke gefunden. Das Vorhandensein einiger der genannten Körper, sowie die Reinheit derselben bezweifelt aber Claasen[2]) stark, umsomehr, als er bei seiner weiteren Untersuchung[3]) die fluorescirende Säure nicht als einen einheitlichen Körper, sondern als ein Gemisch von in langen Nadeln krystallisirendem Cephalin[4]) und krystallinischem, warzenförmige Aggregate bildendem Cephaletin erkannte. Beide Körper sind in vielen ihrer Eigenschaften einander sehr ähnlich, nur dass das letztere, zum Unterschied vom ersteren, nicht die Fehling'sche Lösung reducirt, auch nicht nach vorhergehendem Kochen mit Säuren, und sich in kaltem Wasser, Alkohol und Chloroform leichter löst. Ferner giebt Claasen in dieser Arbeit an, dass der saponinartige Körper nichts weiter als ein cephalanthinhaltiger Extractivstoff sei, der das starke Schäumen und den bitteren

---

[1]) Analysis of the bark of Cephalanthus occidentalis. Americ. Journ. of Pharmacy, Vol. 46, Nr. 7.

[2]) Pharmaceut. Rundschau, Bd. 7, 1889, p. 131.

[3]) Ibid. Bd. 9, 1891, p. 82.

[4]) Dem Schöpfer dieser Namens scheint es unbekannt gewesen zu sein, dass man unter Cephalin in der Chemie einen dem Lecithin verwandten Stoff, der im Gehirn vorkommt und beim Kochen mit Baryt in Glycerin-Phosphorsäure und unbekannte Basen zerlegt wird, versteht.

Geschmack der wässerigen Abkochung der Rinde verursache. Was das zuletzt Gesagte anbetrifft, so bin ich nicht geneigt, mich dieser Behauptung anzuschliessen, sondern ich sehe zu Gunsten Hattan's mit grosser Wahrscheinlichkeit diesen stark schäumenden Körper als eine Saponinsubstanz an. Wenn letzterer nur ein cephalanthinhaltiger Extractivstoff wäre, so dürfte er nicht mit physiologischer Kochsalzlösung versetztes Blut auflösen und auch keine anderen für Saponin sprechenden Eigenschaften besitzen. Für den Saponingehalt spricht auch die Heilwirkung der Rinde, indem sie in ihrer Heimath wie die Senega als ein hustenstillendes, den Schleimauswurf beförderndes Mittel angewandt wird. Genug, die Angaben von Claasen, welche übrigens, als ich zu arbeiten begann, noch gar nicht vorlagen, bedurften einer Nachprüfung nach der chemischen Seite und eine Controlle nach der pharmakologischen. Neben dem eigentlichen Zwecke meiner Arbeit, der Untersuchung des Cephalanthins und seiner physiologischen Wirkungen, habe ich auch in den Bereich vorliegender Arbeit die bei der Cephalanthindarstellung als Nebenproducte auftretenden Gerbstoffe und das Cephalanthus-Saponin gezogen. Die Besprechung dieser beiden Körper wird einen Platz am Schluss dieser Arbeit finden, die wie die vorhergehende von v. Engelhardt einen Beitrag zur Kenntniss der Bittermittel liefern soll.

II. Pharmakognostisches.

Die in ihrer Heimath Nordamerika im Handel befindliche Cephalanthus-Rinde stammt nach Claasen[1]) und nach einem Artikel der Real-Encyclopädie von Geissler & Moeller[2]) von einem bis 4 m hohen Strauche, welcher die englischen Namen Button bush, Crane willow, Swamp dogwood führt und von Linné als Cephalanthus occidentalis (Synonym: Cephalanthus oppositifolius Mix.) bezeichnet wird. Den Namen Cephalanthus wählte Linné, weil die Blüthen (ἄνθος) zu einem Kopf (κεφαλή) vereinigt sind; wenigstens ist dieses die Erklärung von Wittstein[3]). Auch die englischen Ausdrücke button = Knopf und crane = Kopf deuten darauf hin. So erklärt es sich wohl auch, dass man unsere Pflanze im Deutschen amerikanische Scabiosa nennt.

Cephalanthus occidentalis gehört der Familie der Rubiaceae, und zwar dem Tribus Nauclea an, soll häufig in den Sümpfen (swamp) Nordamerikas vorkommen, ist besonders durch die in gestielten, kugelförmigen Köpfen dicht zusammengedrängten, weissen Blüthen und durch die maulbeerartigen Sammelfrüchte ausgezeichnet. Die von der bekannten Weltfirma Parke Davis & Comp. in Detroit, Nordamerika, bezogene Droge war in ziemlich grossen, 5—8 Kilo Rinde enthaltenden Originalsäcken verpackt. Jeder dieser Säcke trug die

---

[1]) Pharmaceut. Rundschau, Bd. 7, 1889, p. 131.
[2]) Real-Encyklopädie d. ges. Pharm., Bd. 2, p. 618.
[3]) Etym. bot. Handwörterbuch, 2. Aufl. (Erlangen 1856), p. 172.

Aufschrift Cephalanth. occident.; button bush. Der Firma sei für die Besorgung der Droge hiermit bestens gedankt.

Da ich, trotz mehrfachen Nachsuchens, keine einzige Beschreibung des histiologischen Baues der Cephalanthusrinde finden konnte, so will ich wenigstens die Resultate meiner, unter der liebenswürdigen Unterstützung von Prof. Russow ausgeführten Untersuchung mittheilen.

Die Rinde kommt in schwach rinnenförmigen, fast flachen, 2—5 mm dicken Stücken in den Handel, häufig mit anhängenden Holzresten. Die Aussenfläche junger Rinden ist eben, mit graubraunem Kork bedeckt, die der älteren netzförmig rissig, mit tiefen Längsrissen versehen; der Kork ist bei der älteren Rinde durch die Borke ersetzt. Innenfläche hellbraun, fein längsstreifig. Der Bruch der Kork- und Parenchymschicht ist eben, der der Bastschicht zähe faserig, fast bandartig.

Betrachtet man den Rindenquerschnitt mit der Lupe, so ist nur bei den Zweigrinden eine dünne, graue Korkschicht wahrzunehmen, während diese bei den Stammrinden durch eine braune, grösstentheils die Bastschicht enthaltende Borke ersetzt ist. Die Borke wird durch mehrere hellgraue, parallel oder bogenförmig im braunen Borkengewebe verlaufende Peridermalschichten durchsetzt, welche successive Mittel- und Innenrinde als Schuppen von der inneren Rinde ablösen. Der gleichmässig strahlige Bast grenzt nicht scharf von der Mittelrinde ab, sondern geht bei jüngeren Rinden allmählich, ohne keilförmige Zuspitzung in letztere über, bei älteren aber unmittelbar in die Peridermalschicht der Borke.

Was den mikroskopischen Bau der Rinde betrifft, so findet man eine Aussen- und Mittelrinde nur bei den in der Droge sehr spärlich vorhandenen jüngeren Rinden.

Die Aussenrinde besteht aus tafelförmigen, tangential gestreckten Korkzellen, die einen braunen, mit Eisenchlorid sich schwarz färbenden Inhalt führen.

Die Mittelrinde ist ein Parenchym aus tangential gestreckten Zellen, welche kleine ovale Stärkekörner und Gerbsäure enthalten. Steinzellen, ebenso Saftröhren habe ich in keinem Schnitt beobachtet.

Die Innenrinde besteht aus einreihigen, nach aussen sehr regelmässig verlaufenden Markstrahlen und etwas breiteren, nach aussen zugespitzten, ungleich langen Baststrahlen. Die Zellen der Markstrahlen sind mit Stärke und Gerbsäure angefüllt; auf dem Querschnitt sind dieselben radial gestreckt, auf dem Radialschnitt bilden sie ein mauerförmiges Parenchym, auf dem tangentialen Schnitt eine aus scheinbar fast quadratischen Zellen zusammengesetzte Linie. Die Baststrahlen sind aus einem kleinzelligen Parenchym, in welchem stark zusammengeschrumpfte, auf dem Querschnit kaum wahrnehmbare, auf dem Längsschnitt aber, nach der Färbung mit Anilinblau, deutlicher hervortretende Siebröhren eingebettet sind, und aus den zu regelmässigen, radialen Reihen geordneten Bastfasern zusammengesetzt. Das Bastparenchym enthält mehrere engere, polyedrische, ohne Intercellulargänge dicht verbundene, vertical gestreckte Zellen, die weniger Stärke, aber viel mehr Gerbsäure führen als die Markstrahlzellen. Die 3 bis 4 tangential neben einander liegenden Bastfasern kennzeichnen sich auf dem Querschnitte mit gelber Farbe als rundliche oder polygonale Zellen mit stark verdickter, um das ziemlich weite Zelllumen geschichteter Wand; auf dem Längsschnitt erscheinen sie langgestreckt, mit ihren Spitzen in einander geschoben und zu zusammenhängenden regelmässigen Gruppen vereinigt. Die jüngste Bast- und Markstrahlenschicht wird durch einige concentrisch verlaufende Bastparenchymschichten durchsetzt; dadurch entstehen quadratische oder rechteckige Felder, die von Bastfasern vollständig erfüllt sind.

Die 2 bis 4 übereinander liegenden Borkeschuppen bestehen aus abwechselnden Schichten von Periderm und abgestorbenem Bast. Die verschieden dicken, aus scheinbar leeren, tafelförmigen Zellen bestehenden Peridermlagen begrenzen bogenförmig die Borkeschuppen. In den jüngsten Borkeschuppen sind die Markstrahlen und die Bastparenchymschichten weniger aus ihrem regelmässigen Verlauf verschoben als in den älteren. Nach der Behandlung der Schnitte mit Jod werden die Bastzellen hellgelb, die braunen Bastparenchym- und Markstrahlzellen dunkelbraun und die in beiden letzteren Zellen gelegenen Stärkekörner violett gefärbt.

III. Chemisches.

1. Darstellung des Cephalanthins.

Auf den Gerbstoff und das Saponin der Rinde Rücksicht nehmend, habe ich die Darstellungsweise von Claasen [1]) dahin modificirt, dass ich die Rinde zuerst mit destillirtem Wasser auskochte und erst darauf das Behandeln des Pressrückstandes mit Kalkwasser folgen liess. 6 Kilo der grob gepulverten Rinde wurden ein Mal mit Wasser ausgekocht, ausgepresst und die schwarzbraune Flüssigkeit durch Absetzenlassen geklärt. Der grösste Theil dieser Flüssigkeit wurde behufs Darstellung des Gerb- und Bitterstoffes, sowie des Saponins einer fractionirten Fällung mit Bleiacetat, resp. einer Bleiessigfällung unterworfen. Der erste, durch theilweisen Bleiacetatzusatz bewirkte Niederschlag bestand hauptsächlich aus den Bleiverbindungen der Farbstoffe und des Cephalanthins, die nachfolgende Fällung aus gerbsaurem Blei und der aus dem neutralen Filtrate vom gerbsauren Blei durch Bleiessig erhaltene Niederschlag aus Saponinblei. Wie schon erwähnt, werden die beiden letzteren Körper erst im letzten Theile der Arbeit besprochen.

Was nun die Gewinnung des Cephalanthins aus seiner Bleiverbindung anbetrifft, so kann sie auf zweierlei Art geschehen, entweder durch Auskochen des getrockneten, fein verriebenen Niederschlags mit Alkohol, darauffolgendes Filtriren und Verdunsten des letzteren, oder nach der folgenden, bequemer ausführbaren Methode:

Der Bleiniederschlag des Farb- und Bitterstoffes wird, feucht wie er ist, direct mit verdünnter Ammoniaklösung einige Zeit im Dampfbade digerirt, die neben dem Cephalanthin in Lösung gegangenen Farb- und Gerbstoffe mit Barytwasser ausgefällt und die von letzteren abfiltrirte, nur schwach gefärbte, ammoniakalische Flüssigkeit mit Salzsäure bis zur schwach sauren Reaction versetzt. Das als weissgrauer Bodensatz sich absetzende Cephalanthin wird von der darüberstehenden Flüssigkeit durch Decantiren getrennt, auf dem Filter ausgewaschen, getrocknet und nach der unten angegebenen Methode gereinigt.

Die Hauptmenge des Cephalanthins bleibt beim einmaligen Auskochen der Rinde mit Wasser in den Presskuchen zurück. Um den Rest des Cephalanthins aus den Pressrückständen zu gewinnen, werden dieselben zwei Mal mit überschüssiges Kalkhydrat enthaltendem Wasser über freiem Feuer ausgekocht, nach dem Coliren ausgepresst und die vereinigten Auszüge etwa auf das halbe Volumen concentrirt. In die dunkelbraune, noch heisse Flüssigkeit wird, zur Fällung des überschüssigen Kalkhydrates und des gelösten Farbstoffes, Kohlensäure hineingeleitet und dieselbe 24 Stunden zum Absetzenlassen des Bodensatzes bei Seite gestellt. Man hebt alsdann die klar abgestandene Flüssigkeit vorsichtig mittelst eines Saughebers vom reichlichen, schwarzbraunen Bodensatz ab und bringt letzteren zum Auswaschen auf's Filter. Das Auswaschen dieses Sedimentes mit destillirtem Wasser dauert sehr lange, indem die durch dasselbe wieder in Lösung ge-

---

[1]) Pharmaceut. Rundschau, Bd. 7, 1889, p. 131.

brachten Verunreinigungen das Waschwasser schleimartig, dicklich und das Filtriren fast unmöglich machen. Man gelangt unvergleichlich rascher zum Ziel, wenn statt des reinen Wassers Kalkwasser zum Auswaschen benutzt wird.

Das mit dem Waschwasser vereinigte ursprüngliche Filtrat scheidet auf Zusatz von Salzsäure einen reichlichen, graubraunen Niederschlag aus, der nach mehrstündigem Stehen sich ganz gut absetzt und vermittelst eines Saughebers von der darüber stehenden Flüssigkeit getrennt wird. Da das Auswaschen auf dem Filter äusserst langsam von Statten geht, so ist dasselbe besser durch Decantiren zu besorgen. So lange als die Waschwässer noch sauer sind, geht sehr wenig Cephalanthin in Lösung; recht viel dagegen, nämlich fast der dritte Theil der ganzen Ausbeute, wenn die freie Säure durch wiederholtes Waschen weggeschafft ist. Deshalb dürfen die letzten Waschwässer nie fortgeworfen, sondern müssen eingedampft und auf Cephalanthin weiter verarbeitet werden.

Zur weiteren Reinigung des Cephalanthins wird der gut ausgewaschene Niederschlag auf ein Filter gebracht, zwischen Fliesspapier abgepresst und bei gelinder Wärme eingetrocknet. Den fein verriebenen Trockenrückstand erschöpft man dann mehrmals mit Alkohol, filtrirt letzteren ab, concentrirt die vereinigten Lösungen und versetzt sie mit dem 4—5fachen Volumen Aether. Die von der Alkohol-Aetherlösung des Cephalanthins ausgeschiedenen grauweissen Verunreinigungen werden entfernt, der Aether verdunstet und die concentrirte alkoholische Cephalanthinlösung, unter Vermeidung des Umrührens, in überschüssiges destillirtes Wasser gegossen. Die anfangs auf der Oberfläche des Wassers schwimmende Cephalanthinlösung vermischt sich, da sie specifisch schwerer ist und nach unten sinkt, bald mit dem Wasser; die dadurch ausgeschiedenen, schneeweissen Flocken sinken zu Boden und können nun auf einem Filter gesammelt, ausgewaschen und auf porösen Thonplatten getrocknet werden. Wird diese Operation, die Alkohol-Aetherbehandlung, noch einmal wiederholt, so erhält man ein vollkommen klar lösliches, weisses Cephalanthin.

2. Eigenschaften des Cephalanthins.

Dasselbe ist ein lockeres, weisses, amorphes Pulver von äusserst bitterem Geschmack. Zwei Tropfen einer wässerigen Cephalanthinlösung von der Verdünnung 1:15000 schmecken noch deutlich bitter. Es löst sich leicht, farblos und vollkommen klar in Alkohol, Amylalkohol, Essigäther, Ammoniaklösung und Natronlauge, schwieriger in den Lösungen der Alkalicarbonate und der alkalischen Erden. Schwer löslich ist es dagegen in heissem und kaltem Wasser, Aether und Chloroform, unlöslich in Benzol und Petroläther. Mit einigen Tropfen Alkohol befeuchtet, zerfliesst der Bitterstoff zu einer syrupdicken, kaum gelblichen Flüssigkeit. Das Cephalanthin verhält sich Alkalien gegenüber wie eine schwache Säure, indem es beim Digeriren mit den Carbonaten der Alkalien oder der alkalischen Erden die Kohlensäure aus ihren Verbindungen verdrängt. Aus letzteren Lösungen wird es durch Säuren, und zwar selbst durch die organischen, entweder in Flocken,

wenn die Lösung concentrirt war, oder als gelatinöser Niederschlag, wenn die Lösung verdünnt war, wieder ausgeschieden. In alkoholischer Lösung zerfällt es beim Kochen mit Säuren in einen krystallinischen Körper und Glycose.

3. Löslichkeitsbestimmungen.

Die Bestimmung der Löslichkeitsverhältnisse in den verschiedenen Lösungsmitteln wurde auf die Art ausgeführt, dass das stets im Ueberschusse befindliche Cephalanthin mit den nachstehenden Flüssigkeiten 5 Tage bei einer Temperatur von 18—20° C., unter häufigem Umschütteln in Berührung blieb. Die unter diesen obwaltenden Bedingungen erhaltenen, gesättigten Lösungen in dünnwandige Stöpselgläser schnell filtrirt und gewogen, gaben nach Verdunstung des Lösungsmittels und Trocknen des Rückstandes bei 110° bis zum constanten Gewicht folgende Zahlen:

Lösungsmittel	Lösung g	Cephalanthin g	Lösungsvermögen
Wasser bei 18—20° C.	10,8270	0,6043	2540 : 1
Siedendes Wasser	6,7265	0,0053	1269 : 1
Officineller Aether	2,5869	0,0299	86,5 : 1
Essigäther	4,1315	0,0690	59,8 : 1
Chloroform	4,7800	0,0084	569,5 : 1
Amylalkohol	2,1240	0,5900	3,6 : 1

4. Schmelzpunktbestimmung.

Diese Bestimmungen wurden auf zweierlei Art ausgeführt und unter Anwendung der von Thorpe[1]) angegebenen Correctionsformel $T = t + 0{,}000143n\,(t - t')$ der Schmelzpunkt berechnet. In dieser Formel bedeuten T = corrig. Temperatur, t = beobachteter Thermometerstand, 0,000143 = empirischer Coefficient des Hg im Glase, t' = mittlere Temperatur des herausragenden Quecksilberfadens, n = Länge des herausragenden Quecksilberfadens des Thermometers. Die von Prof. Dragendorff[2]) angegebene Methode, nach welcher die auf ein sehr dünnes Glasplättchen gebrachte Substanz auf dem in einem Becherglase befindlichen Quecksilber im Luftbade erhitzt wird, ergab etwas niedrigere Werthe.

Der andere zur Schmelzpunktbestimmung eingeschlagene Weg bestand darin, dass die Substanz in ein Capillarröhrchen geschüttet, letzteres unmittelbar an dem länglichen Quecksilberbehälter des Thermometers befestigt und nun bei langsamer Steigerung der Temperatur im Luftbade erhitzt wird.

Das bei 110° getrocknete Cephalanthin sintert vor dem Schmelzen allmälig zusammen, fängt bei 177,32° C. an sich zu verflüssigen und

---

[1]) Phys.-chem. Tabellen von Landolt und Börnstein.

[2]) Qualit. u. quantit. Analyse von Pflanzen u. Pflanzentheilen, 1882, p. 13.

verwandelt sich bei 178,92 ° C. in eine gelbe Flüssigkeit, die beim Erkalten glasig erstarrt, beim weiteren Erhitzen aber unter Entwickelung eines unangenehmen Geruches sich schwärzt. Mit Anwendung der oben genannten Formel berechnet sich der Schmelzpunkt aus dem mittleren Werthe von 4 Bestimmungen zu 179,3 bis 181 ° C.

Anfang des Schmelzens.		Ende desselben.	
t = 177,32 n = 104,5 t′ = 37,1	179,3	t = 178,92 n = 104,5 t′ = 37,1	181.

Der Schmelzpunkt ist hiernach 180,1 ° C. (corrig.).

5. Polarisation.

Das optische Verhalten des Cephalanthins gegen das polarisirte Licht wurde vermittelst des Laurent'schen Halbschattenapparates bei homogenem Natronlicht geprüft. In 3 % alkoholischer Lösung bei Anwendung eines 2 dm langen Rohres dreht das Cephalanthin die Polarisationsebene nach rechts. Der Drehungswinkel lässt sich aus der abgelesenen Ablenkung nach der von Biot aufgestellten Formel

$$[a]\ D = \frac{V \cdot a}{L \cdot P}$$

berechnen.

Die Bedeutung der Buchstaben ist folgende: [a] D = Drehungswinkel für Natronlicht, a = beobachteter Ablenkungswinkel, V = Volumen der Lösung in ccm, P = das Gewicht der polarisirten Substanz, L = Länge des Rohres in Decimetern. Die beobachtete Ablenkung betrug als Mittel aus 20 Ablesungen und bei Anwendung eines 2 dm langen Rohres 1° 12,92′ = 1.215°.

$$[a]\ D = \frac{10 \cdot 1.215}{2 \cdot 0,3} = + 20,25^{0}.$$

Nach fünfzehnstündigem Stehen der Lösung schien das Drehungsvermögen sich etwas vermindert zu haben.

6. Bestimmung der Zusammensetzung und der Moleculargrösse des Cephalanthins.

Die Verbrennung des bei 110° bis zum const. Gewicht getrockneten Cephalanthins geschah im Sauerstoffstrome mit vorgelegtem Kupferoxyd. Die Elementaranalysen führten zu folgenden Resultaten:

I. 0,1952 Substanz ergab	0,4811 CO^2 = 0,1312 C	entspr.	67,21 % C.
	0,1563 H^2O = 0,0174 H	„	8,91 % H.
II. 0,1774 Substanz ergab	0,4382 CO^2 = 0,1195 C	„	67,36 % C.
	0,1355 H^2O = 0,0151 H	„	8,49 % H.
III. 0,1180 Substanz ergab	0,2899 CO^2 = 0,0790 C	„	67,00 % C.
	0,0930 H^2O = 0,0103 H	„	8,75 % H.

	Gefunden als Durchschnitt aus 3 Analysen	Berechnet für die Formel $C^{22}H^{34}O^{6}$
C	67,19 %	67,01 %
H	8,71 %	8,62 %
O	24,09 %	24,36 %

Die Moleculargrösse beträgt nach dieser Formel 394.

Auch mit Rücksicht auf die Zusammensetzung der später zu erwähnenden Spaltungskörper berechnet sich für das Cephalanthin die Formel $C^{22}H^{34}O^{6}$.

Zur Ermittelung der Richtigkeit der Moleculargrösse des Cephalanthins wurde von der Entdeckung Raoult's [1]), dass Lösungen, in welchen die gelösten Körper im Verhältniss ihrer Moleculargewichte stehen, einen gleichen Erstarrungspunkt zeigen, Gebrauch gemacht. Nach der von ihm aufgestellten Formel

$$m = \frac{r \cdot p}{\Delta \cdot g}$$

kann man das gesuchte Moleculargewicht des Körpers aus der durch denselben bewirkten Gefrierpunkts-Erniedrigung berechnen. In dieser Formel bedeuten:

m = die gesuchte Moleculargrösse.
r = Constante, welche für Eisessig den Werth 3860 hat.
Δ = Differenz zwischen dem Gefrierpunkte des reinen Lösungsmittels und dem der Lösung, nachdem p. Gewichtstheile des Körpers in dieselbe hineingebracht waren.
p = Gewicht des Körpers in Grammen, dessen Moleculargewicht bestimmt werden soll.
g = Gewicht des Lösungsmittels in Grammen.

I. 0,21 g Cephalanthin, in 10,45 g Eisessig gelöst, gaben bei dreimaligem Wiederholen des Versuches eine Moleculardepression von 0,232. Nach Ersetzung der Buchstaben durch die bezüglichen erhaltenen Zahlenwerthe ist

$$m = \frac{3860 \cdot 0{,}21}{0{,}232 \cdot 10{,}45} = 334.$$

II. 0,121 g Subst., in 10,1 g Eisessig gelöst, gaben eine Depression von 0,143°, somit

$$m = \frac{3860 \cdot 0{,}121}{0{,}143 \cdot 10{,}1} = 324.$$

III. 0,063 g Subst. zur ersteren Lösung hinzugefügt, gaben eine Depression von 0,21°, darnach ist

$$m = \frac{3860 \cdot 0{,}184}{0{,}21 \cdot 10{,}1} = 335.$$

Danach dürfte unserer Substanz in der That die Formel $C^{22}H^{34}O^{6}$ zukommen, und nicht etwa $C^{11}H^{17}O^{3}$ resp. $C^{11}H^{18}O^{3}$.

---

[1]) Ostwald, Grundriss d. allg. Chem. 1889, p. 138.

7. Reactionen.

Das Cephalanthin färbt sich beim Uebergiessen mit conc. Schwefelsäure orange; diese Lösung wird nach 2 Stunden himbeerfarben und behält diese Farbe beim längeren Stehen, ebenso auch auf Zusatz von Wasser; dagegen verschwindet dieselbe und wird gelb, schliesslich grün auf Zusatz von Kaliumbichromat. Erwärmt man diese Lösung, so wird sie schnell dunkelroth und entwickelt beim stärkeren Erhitzen unter Verkohlung Caramelgeruch.

Mit conc. Salzsäure tritt weder in der Kälte, noch beim Erwärmen irgend welche Veränderung ein; erst nach dem Verdampfen derselben färbt sich das Cephalanthin schön violett.

Conc. Salpetersäure löst es mit gelblicher, beim Erwärmen hellröthlicher Farbe auf.

Vanadinschwefelsäure färbt es rosa.

Fröhde's Reagens färbt es schmutzig braun, nach einer halben Stunde grünschwarz.

Fehling'sche Lösung wird selbst nach fünftägigem Stehen damit in der Kälte gar nicht, beim längeren Kochen nur schwach reducirt. Erwärmt man es mit verdünnter Gallensäurenlösung und etwas conc. Schwefelsäure auf etwa 70° C., so tritt eine Rothfärbung ein, die später in Violett übergeht.

Durch gelindes Erwärmen des Cephalanthins mit einer Lösung von α-Naphtol in Schwefelsäure entsteht zuerst eine dunkelrothe, dann violett werdende Färbung der Flüssigkeit; letztere mit Wasser versetzt, scheidet einen blauvioletten Niederschlag aus, der sich in Natronlauge mit goldgelber Farbe löst.

Eine Lösung von Thymol in Schwefelsäure färbte sich beim Erwärmen mit dem Glycosid roth-violett und gab auf Zusatz von Wasser einen rothvioletten, sich in Natronlauge mit gelber Farbe lösenden Niederschlag.

Mit Bleiacetat oder Bleiessig giebt das Cephalanthin einen weissen Niederschlag, welchem es durch Kochen mit Alkohol oder durch Digestion mit Ammoniaklösung wieder entzogen werden kann. Mit den Gruppenreagentien für Alkaloide entstehen keine Niederschläge.

8. Spaltung des Cephalanthins.

Da die in alkoholischer Lösung vorgenommene Spaltung des Cephalanthins sehr langsam und unvollständig erfolgt, so war ich genöthigt, um eine vollkommene Zersetzung desselben herbeizuführen, die Temperatur über den Siedepunkt des Alkohols zu steigern. Obwohl dieses Verfahren zum Nachtheil und Verminderung der abgespaltenen Glycose viel beitrug, so konnte es doch nicht übergangen werden, wenn man ein cephalanthinfreies Spaltungsproduct erhalten wollte. Die unten angeführten Resultate der Spaltung werden zeigen, dass bei einer Temperatursteigerung bis 120° und einer vierstündigen Erhitzungsdauer die Glycosemenge sich wohl durch Zersetzung vermindert, dass aber das andere Spaltungsproduct, welches den Namen Cephalanteïn führen

mag, unter den genannten Bedingungen vollständig und unzersetzt erhalten wird. Eine vollständige Spaltung nach kürzerem Erhitzen auf 120° oder beim längeren Erhitzen bei niedrigerer Temperatur war nicht erreichbar; wenn auch in diesem Falle sich wohl eine Vermehrung des Traubenzuckers bemerkbar machte, so war das Cephalanthin, welches auf Wasserzusatz zur alkoholischen Lösung zusammen mit dem Spaltungsproduct herausfällt und dessen Gewicht vermehrt, noch lange nicht vollständig gespalten.

Um das oben Gesagte zu bestätigen und um auch auf die bei der Spaltung angewandte Säuremenge, die Concentration der Lösung, sowie auch auf die Bestimmung der Menge von Cephalantheïn und Glycose zu sprechen zu kommen, will ich hier einige nähere Angaben und Versuche folgen lassen.

Die fast vollständige Unlöslichkeit im Wasser und nur geringe Löslichkeit in verdünntem Alkohol veranlassten mich, die Spaltung in Alkohol von 50° und in zugeschmolzenen, dickwandigen Glasröhren auszuführen. Eine gewogene Menge von 0,5—1,0 g Substanz wurde in der 20fachen Menge 3%iger alkoholischer Schwefelsäure (3 ccm H^2SO^4 auf 100 ccm Alkohol) oder in der 50fachen Menge 2%iger alkoholischer Salzsäure gelöst und zur Ermittelung der vollkommenen Spaltung, bei allmäliger Temperatursteigerung bis 120°, im Kanonenofen verschieden lange erhitzt. Schon nach zweistündigem Erhitzen schieden sich aus der mit Schwefelsäure versetzten, concentrirteren Cephalanthinlösung weisse würfelförmige Krystalle aus, während bei der salzsäurehaltigen, allerdings schwächeren Lösung eine derartige Krystallausscheidung weniger stattfand. Der Grund dafür ist wohl in dem Gelöstbleiben der Krystalle in der grösseren Menge Alkohol zu suchen.

Nach beendeter Spaltung, die bei vierstündigem Erhitzen auf 120° vollständig erfolgt ist, wird dann nach dem Oeffnen der Glasröhre die alkoholische Flüssigkeit sammt der krystallinischen Ausscheidung in ein Becherglas gegossen, die Glasröhre mehrmals mit Alkohol nachgespült und zum Verdunsten des letzteren, nach Zusatz einer reichlichen Menge destillirten Wassers, das Becherglas im Dampfbade erwärmt. Nach Entfernung des Alkohols wird die im Wasser unlösliche krystallinische Ausscheidung von der wässerigen Glycoselösung abfiltrirt, auf einem tarirten Filter gesammelt, gut ausgewaschen und bei 110° bis zum constanten Gewicht getrocknet und gewogen.

Das Filtrat diente nach der Neutralisation mit Natriumcarbonat und Verdünnung desselben auf ein bestimmtes Volumen zur Bestimmung der Glycose nach Fehling.

a) Spaltung durch Schwefelsäure.

1) 0,282 g bei 110° getrockneten Cephalanthins gab beim 2stündigen Erhitzen 0,205 Cephalantheïn = 72,7 % und 0,0789 Glycose = 27,7 %.

2) 0,360 g Subst. lieferte bei 4stündigem Erhitzen 0,2452 Cephalantheïn = 68,1 % und 0,094 Glycose = 26,1 %.

3) 0,310 g Subst. lieferte bei 6stündigem Erhitzen 0,2108 g Cephalantheïn = 68,0 % und 0,0722 g Glycose = 23,3 %.

b) Spaltung durch Salzsäure.

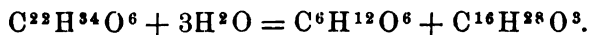
4) 0,2894 g Subst. gab bei 2stündigem Erhitzen 0,2034 **Cephalantheïn** = 72,8 % und 0,0722 Glycose = 25,0 %.

5) 0,3488 g Subst. gab bei 4stündigem Erhitzen 0,2424 g **Cephalantheïn** = 69,5 % und 0,084 Glycose = 24,1 %.

Man ersieht aus Obigem, dass die Salzsäure zum Spalten des Cephalanthins weniger geeignet ist als die Schwefelsäure, weil sie nicht nur dieses unvollständiger spaltet, sondern auch eine grössere revertirende Wirkung, welche die einfachen Glycosen in höhere Complexe dextrinartiger Natur zurückverwandelt, besitzt. Schon Allihn [1]) hat bei der Verzuckerung der Stärke bei 100° C. constatirt, dass die durch die Zunahme des Reductionsvermögens gemessene Verzuckerung gegen Ende der Reaction stark verzögert wird, und dass beim längeren Erhitzen auf 114° sogar die Lösung unter theilweiser Zerstörung der Glycose sich braun färbt. In letzterer Zeit hat Wohl [2]) die Zerstörung der Glycose widerlegt; er giebt als Grund der bis gegen 6pCt. bei 4stündigem Erhitzen betragenden Verminderung des Glycosegehaltes die Bildung dextrinartiger Producte an. Er will diesen Vorgang beim Kochen von reiner Glycoselösung bei 100° durch das Ansteigen der Polarisation mit gleichzeitiger Verminderung des Reductionsvermögens bewiesen haben.

Berücksichtigt man alle diese Umstände, so ist es erklärlich, wesshalb der Procentgehalt der gefundenen Glycose mit dem der nach folgender Umsetzungsgleichung berechneten nicht übereinstimmt. Dass die in alkoholischer Lösung befindliche, bei der vorhin erwähnten Zeit und Temperatur erhitzte Glycose, bei dem bedeutend grösseren Druck und Temperatursteigerung noch leichter eine Zersetzung oder nach Wohl eine grössere Reversion erleiden muss, ist sehr annehmbar. Für diesen Umstand spricht auch die grössere Polarisationsfähigkeit der Glycoselösung, als die nach Fehling berechnete Glycosemenge eigentlich haben sollte. Rechnet man aber die abgespaltene Glycosemenge auf Galactose um, wozu man einerseits nach den Untersuchungen von Kiliani [3]), andererseits wegen der grösseren Polarisationsfähigkeit und des geringen Reductionsvermögens eine Berechtigung herleiten kann, so kommt die gefundene Glycosemenge der berechneten ausserordentlich nahe.

Auf Grund der chemischen Zusammensetzung des Cephalanthins und des später zu erwähnenden Cephalantheïns, so wie auch auf Grund der nach einer vollkommenen Spaltung bei der quantitativen Bestimmung für Cephalantheïn constant gefundenen Zahlen, darf ich vielleicht versuchen, den Zerfall des Cephalanthins in folgender chemischen Gleichung auszudrücken:

$$C^{22}H^{34}O^{6} + 3H^{2}O = C^{6}H^{12}O^{6} + C^{16}H^{28}O^{3}.$$

Der Cephalantheïngehalt beträgt nach der Gleichung berechnet 68,02 %. Gefunden wurden 68,1 %.

---

[1]) Journal für prakt. Chem., Bd. **22**, p. 87.
[2]) Berichte der deutsch. chem. Gesellsch., Jg. **23**, 1890, p. 2084.
[3]) Ibid. Jg. **23**, 1890, I, p. 1555.

9. Spaltungsproducte.

a) Das Cephalantheïn.

Das nach der Spaltung erhaltene, beim Verdunsten des Alkohols sich gelbfärbende Cephalantheïn stellt einzelne oder zu Gruppen vereinigte, mikroskopisch kleine Würfel vor, die aus Alkohol umkrystallisirt derber und farblos werden, zuweilen auch eine Sternform annehmen können. Sie lösen sich in Aether, Essigäther, namentlich in Alkohol, viel schwerer auf als Cephalanthin. Letzteres brauchte nur mit einigen Tropfen Alkohol versetzt zu werden, um zu einem Syrup zu zerfliessen; dagegen müssen die aus ihm abgespaltenen Krystalle anhaltend mit grösseren Alkoholmengen erhitzt werden, ehe sie vollständig in Lösung gehen. In Benzol und Chloroform ist das Cephalantheïn fast unlöslich, sehr leicht und klar löslich in Alkalien und deren Carbonaten. Aus letzteren Lösungen wird es wieder auf Zusatz von Säuren anfangs als amorphes, weisses, später aber krystallinisch werdendes Pulver ausgeschieden.

Ein Versuch, das Spaltungsproduct aus siedendem Alkohol umzukrystallisiren, gelang nicht gut, weil der in Lösung befindliche Körper bei dem lang andauernden Lösen und darauffolgenden Verdunsten bis zur Krystallisation sich merklich dunkler verfärbte und etwas harzartige Massen ausschied. Viel besser gelang mir die Reinigung des Spaltungsproductes durch Lösen in Natriumcarbonat und nachheriges Fällen mit Salzsäure. Der mit Salzsäure ausgefällte, gut ausgewaschene, anfangs amorphe, später aber sich in ein Krystallmehl von mikroskopisch kleinen Würfeln verwandelnde Niederschlag stellt nach dem Auswaschen und Trocknen auf porösen Thonplatten ein krysallinisches, weisses Pulver dar.

0,2713 g der im Exsicator über con. H^2SO^4 und Aetzkalk mehrere Tage aufbewahrten Krystalle verloren nach dem Trocknen bis zum constanten Gewicht bei 110 °C. 0,0008 g = 0,3 % Feuchtigkeit. Mithin krystallisirt das Cephalantheïn ohne Krystallwasser, der geringe Gewichtsverlust ist als sonstige Feuchtigkeit anzusehen.

Das fast geschmacklose Cephalantheïn schmilzt schon bei niedriger Temperatur zu einer gelblichen Flüssigkeit. Die mit vorgelegtem Kupferoxyd im Sauerstoffstrome ausgeführten Elementaranalysen gaben folgende Resultate:

I. 0,2540 Subst. ergab { 0,6680 CO^2, enth. 0,1822 C entspr. 71,72 % C.
{ 0,2274 H^2O, „ 0,0253 H „ 9, 5 % H.

II. 0,1583 Subst. ergab { 0,4166 CH^2, „ 0,1136 C „ 71,77 % C.
{ 0,1439 H^2O, „ 0,0160 H „ 10,09 % H.

	Gefunden als Mittel aus 2 Analysen	Berechnet für die Formel $C^{16}H^{28}C^3$
C	71,74 %	71,64 %
H	10,02 %	10,45 %
O	18,24 %	17,91 %
Summa	100,00	100,00

Auf Grund der durch die Elementaranalyse ermittelten Zusammensetzung, sowie auch des bei der Spaltung auftretenden, schon S. 30 besprochenen Quantums von Cephalantheïn ist demselben also die Formel $C^{16}H^{28}O^{3}$ zuzuschreiben. Augenscheinlich hat das Cephalantheïn den Charakter einer Säure und liefert, mit Basen behandelt, Salze. Wegen Mangel an Material konnte ich dieselben bisher noch nicht weiter studiren.

b) Die abgespaltene Glycose.

Behufs Darstellung des Zuckers wurde das Cephalanthin mit alkoholischer 2 %iger Schwefelsäure längere Zeit bei niedrigerer Temperatur erhitzt, der Alkohol nach der Spaltung und Zusatz von Wasser verdunstet, die wässerige Glykoselösung vom Cephalantheïn abfiltrirt und bis zur völligen Sättigung der Schwefelsäure mit Bariumcarbonat versetzt. Die durch Erwärmen von CO^{2} und durchs Filtriren von dem Sulfat und Carbonat des Bariums befreite zuckerhaltige Lösung gab folgende Reactionen. Mit Fehling'scher Lösung sowie mit $Na^{2}CO^{3}$ und bas. Wismuthnitrat trat beim Erhitzen unter Ausscheidung eines rothen Niederschlages, resp. unter Schwarzfärbung, Reduction ein; dieselbe Erscheinung machte sich auch bei Silber- und Quecksilbersalzen bemerkbar. Die mit ausgewaschener, reiner Presshefe versetzte Zuckerlösung ging, in einen Gährungsapparat gebracht, nach mehrstündigem Stehen bei 30° in alkoholische Gährung über. Das Phenylglycosazon wurde nach der von Fischer[1]) angegebenen Vorschrift dargestellt. Versetzt man die Zuckerlösung mit 1 Th. salzsauren Phenylhydrazin, 2 Th. Natriumacetat und erhitzt im Dampfbade, so scheiden sich nach ½—1 Stunde unter Gelbfärbung der Flüssigkeit gelbe nadelförmige Krystalle aus. Die auf einem Filter gesammelten, ausgewaschenen Krystalle schmolzen beim schnellen Erhitzen in Capillarröhrchen bei 196—198° C. (uncorr.) zu einer bräunlichen Flüssigkeit.

Die Molisch'sche Reaction, wonach α-Naphtol oder Thymol und Schwefelsäure mit Zuckerlösung versetzt wird, und wobei eine Violett-, resp. Rothfärbung, oder bei stärker verdünnter Zuckerlösung ein violetter Niederschlag auftritt, der sich in Natronlauge mit gelber Farbe löst, liess sich ebenfalls leicht ausführen.

Somit kann kein Zweifel sein, dass es sich hier um einen Zucker von der Formel $C^{6}H^{12}O^{6}$ handelt, welcher gährungsfähig ist und ein gut krystallisirendes Glykosazon vom Schmelzpunkt 196 bis 198° C. bildet. Um ihn noch genauer zu charakterisiren, hätte ich über mehr Substanz zu verfügen haben müssen, als mir leider zu Gebote stand.

Jedenfalls glaube ich mit aller Sicherheit den Glykosidcharacter des Cephalanthins dargethan zu haben und die Art seines Zerfalls höchst wahrscheinlich gemacht oder gar bewiesen zu haben.

---

[1]) Bericht der deutsch. chem. Gesellsch., Jg. **17**, p. 579.

10. Die bei der Cephalanthindarstellung auftretenden Nebenproducte.

a) Cephalanthus-Gerbsäure.

Behufs Darstellung der Gerbsäure wurde, wie schon bei der Cephalanthingewinnung kurz erwähnt, ein Theil der wässerigen Abkochung mit Bleiacetat gefällt, der andere Theil derselben nach folgender Art behandelt.

Der wässerige Auszug wurde bis zur Syrupsconsistenz eingedampft, nach dem Erkalten zur Fällung von Schleim etc. mit dem 3fachen Volumen Alkohol versetzt und der ausgeschiedene Bodensatz abfiltrirt. Nach Entfernung des Alkohols von der filtrirten Flüssigkeit und nach Aufnahme des hierbei zurückbleibenden Rückstandes in Wasser setzte ich nun zu dieser wässerigen Lösung kleine Portionen Chlornatrium hinzu, um den grössten Theil der Farbstoffe zu entfernen, filtrirte und fügte bis zur vollständigen Sättigung Na Cl hinzu. Aus dieser Mischung wurde der Gerbstoff durch Essigäther ausgeschüttelt, letzterer bei Luftverdünnung abdestillirt und der Destillationsrückstand im Vacuum über conc. H^2SO^4 eingetrocknet.

Nach der 2. Methode wird das durch Zusatz von Bleiacetat zu der wässerigen Abkochung der Rinde erhaltene gerbsaure Blei im Wasser suspendirt, durch Einleiten von H^2S zersetzt und die von Schwefelblei abfiltrirte Gerbsäurelösung auf dem Wasserbade bis zur Syrupsconsistenz eingedampft. Die soweit concentrirte Gerbsäurelösung wird mit dem 3fachen Volumen Alkohol versetzt und von dem hierbei entstandenen weissgrauen Niederschlag abfiltrirt. Das mit $^1/_2$ Vol. Aether versetzte Filtrat scheidet nach 2 Tagen einen noch reichlicheren Bodensatz ab, der mit der später zu erwähnenden Saponinsubstanz vereinigt wurde. Die Gerbsäurelösung wird sodann von Alkohol und Aether befreit und über conc. Schwefelsäure im Vacuum eingetrocknet.

Die so erhaltene Gerbsäure ist ein röthlich-gelbes Pulver, das in Alkohol und warmem Wasser leicht, in Aether und Essigäther etwas schwerer löslich ist. Die Gerbsäurelösung färbt sich mit Eisenoxydsalzen grün und verursacht in Leim-, Eiweiss- und Alkaloidlösungen Fällungen. Filtrirt man die beiden letzteren Niederschläge ab, so erhält man eine helle, klare Flüssigkeit, aus der Fe^2Cl^6 einen grünen, resp. Fe^2Cl^6 und Natriumacetat einen blauvioletten Niederschlag fällt.

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, ist die nach oben angeführten Methoden dargestellte Gerbsäure ein Gemisch aus zwei verschiedenen Körpern, nämlich aus einer durch Alkaloide und Leim fällbaren echten Gerbsäure und einem damit nicht fällbaren Körper.

Es lag der Gedanke nahe, anzunehmen, dass die mit Eisenoxydsalzen sich grün bis blauschwarz färbende, durch Leim, Eiweiss und Alkaloide unfällbare Substanz wahrscheinlich Gallussäure sein könnte. Zur Bestätigung dieser Vermuthung kochte ich sowohl die nach der ersten als auch die nach der zweiten Methode dargestellte Gerbsäure mit 2%iger verdünnter Schwefelsäure 1—4 Stunden, filtrirte die rothe, fluorescirende Flüssigkeit von dem ausgeschiedenen braunrothen Phlo-

baphen ab und schüttelte diese mit Aether aus. Beim Verdunsten hinterliess der Aether neben amorpher, sich mit Eisen grün färbender, unzersetzter Gerbsäure zwei Arten von Krystallen, warzenförmig angeordnete einzelne Krystalle und sternförmige Krystalldrusen.

Behufs Trennung beider Krystallformen von einander wurde der Rückstand zuerst mit Chloroform, das die warzenförmigen Krystallaggregate wegnimmt, behandelt und dann das vom letzteren Ungelöstgebliebene aus kochendem Wasser umkrystallisirt. Beim Erkalten des Wassers scheiden sich die sternförmigen Krystalldrusen aus. Nach Verdunstung des Chloroforms hinterblieben nur die warzenförmig angeordneten Krystalle, die in heissem Wasser aufgenommen, auf Zusatz von Fe^2Cl^6 sich grün färben und bei Gegenwart von Alkalien stark fluoresciren.

Nach den qualitativen Reactionen scheint dieser Körper identisch mit dem von Claasen[1]) beschriebenen Cephalethin zu sein.

Durch diese Versuche glaube ich gezeigt zu haben, dass die nach oben angeführten Methoden, namentlich nach der Ausschüttelungsmethode dargestellte Gerbsäure stark mit Cephalethin verunreinigt ist, und dass man zur Darstellung der reinen Gerbsäure zu analytischen Zwecken zuerst die Verunreinigungen durch Ausschütteln mit Chloroform entfernen muss.

Um nachzuweisen, ob bei der Spaltung der Gerbsäure auch Glykose auftritt, wurde die von Phlobaphen und Aether befreite, noch unzersetzte Gerbsäure enthaltende Flüssigkeit zur Fällung der letzteren mit Bleiessig versetzt, das gerbsaure Blei abfiltrirt und aus dem Filtrate der überschüssige Bleiessig mit Na^2CO^3 entfernt. Die so erhaltene, farblose, etwas fluorescirende Flüssigkeit reducirte Fehling'sche Lösung, alkal. Wismuthsalze und ammoniakalische Silberlösung; aber mit salzsaurem Phenylhydracin gab dieselbe kein krystallinisches Glykosazon, und mit Hefe versetzt ging sie auch nicht in alkoholische Gährung über. Es ist daher wohl wahrscheinlich aber nicht sicher bewiesen, dass die Cephalanthusgerbsäure glykosidischer Natur ist.

b) Das Cephalanthus-Saponin.

Die wässerige Abkochung der Rinde wurde zuerst durch Zusatz von neutralem Bleiacetat von der Gerbsäure befreit, dann nach der Neutralisation mit Bleicarbonat im Dampfbade concentrirt und mit überschüssigem Bleiessig versetzt. Man suspendirt das mit bleiessighaltigem Wasser gut ausgewaschene Saponinblei in destillirtem Wasser, leitet in dasselbe H^2S bis zur völligen Sättigung hinein und filtrirt die Saponinlösung von dem Schwefelblei ab. Letzteres wird getrocknet, mit 60—80 % Alkohol ausgekocht und die alkoholische Lösung nach der unten beschriebenen Methode behandelt.

Das wässerige Filtrat von Schwefelblei dampft man bis zur Syrupconsistenz ein und kocht mit Alkohol von 80° mehrmals die

[1]) Pharm. Rundschau, Bd. 9, p. 82.

syrupöse Masse aus. Die vereinigten, alkoholischen Saponinlösungen werden concentrirt, nach dem Erkalten mit dem 2—4fachen Vol. Aether versetzt und 24 Stunden bei Seite gestellt. Zur Reinigung des Saponins muss dasselbe mehrmals in Alkohol gelöst und mit Aether gefällt oder mit Barythydrat und CO^2 behandelt werden, um die Verunreinigungen zu beseitigen.

Die braune, ausgeschiedene Saponinsubstanz zeigt sämmtliche physicalisch-chemischen Eigenschaften eines Saponins, wie starkes Schäumen der wässerigen Lösung, kratzenden, bitteren Geschmack, Reduction von Fehling'scher Lösung nach dem Zerkochen mit Säuren und das Gefälltwerden durch Barythydrat und Bleiessig.

Diese Saponinsubstanz besitzt aber weiter auch alle physiologischen Eigenschaften eines Saponins in Bezug auf Lösung der Blutkörperchen im Reagenglase, so wie im Organismus, ähnelt also durchaus den anderen Saponinsubstanzen, welche in den Arbeiten dieses pharmakologischen Instituts Bd. 1 und Bd. 6 beschrieben worden sind, sowie in einem der nächsten Bände beschrieben werden sollen.

Die Lösung von 0,2 g Saponin wird nach der Neutralisation mit $NaCO^3$ einer Katze am 6. IV. 1891 ins Blut injicirt. Schon am 7. IV. konnte mein Commilitone Leepin[1]) an dem sonst scheinbar normal gebliebenen Thiere eine Abnahme des Hämoglobingehaltes im Blut um 25 % beobachten. Am 9. IV., wo der Hämoglobingehalt wieder auf das Normale zurückgekommen ist, wird abermals 0,1 g Saponin eingespritzt, wobei am darauffolgenden Tage eine Hämoglobinabnahme um 12 % constatirt wurde.

Da Abnahme des Hämoglobins im Blute auch bei der Vergiftung mit Cephalanthin vorkommt, so könnte man den Einwand machen, dass hier, wo das Saponin in nicht völlig reiner Form angewandt wurde, vielleicht etwas Cephalanthin mit eingespritzt worden sei und dass dieser die Wirkung bedingt hätte. Ich erkläre daher ausdrücklich, dass das eingespritzte Saponin wenigstens von Cephalanthin völlig frei war. Am deutlichsten zeigt sich die Verschiedenheit der Wirkung von Cephalanthin und Cephalanthussaponin beim Blutversuche extra corpus, wo das Saponin noch bei einer sehr starken Verdünnung die Blutkörperchen auflöste, das Cephalanthin aber gar nicht. Leider war das Saponin in so geringer Menge vorhanden, dass ich weder seine Reindarstellung vornehmen, noch seine Formel, noch die Intensität seiner Giftwirkung für verschiedene Thierklassen feststellen konnte. Immerhin glaube ich nachgewiesen zu haben, dass ein Cephalanthussaponin wirklich existirt und zwar ein giftiges. Der Art seiner Wirkung nach gehört es wie Quillajasäure, Quillajasapotoxin, Agrostemmasapotoxin, Senegin, Cyclamin etc. etc. zu den Giften, welche Blutkörperchen auflösen. Die Intensität seiner Giftwirkung scheint aber keine sehr bedeutende zu sein. Da es ausserdem in der Rinde nur in äusserst geringer Menge vorkommt, so dürfte es auf die Wirkungsweise der Cephalanthusrinde als Arzneimittel wohl kaum in Betracht kommen.

---

[1]) Quant. Hämoglobinbestimmung nach Fleischl. Inaugural-Dissert. Dorpat 1891, p. 110. Dieselbe wird in diesen Institutsarbeiten zum Abdruck gelangen.

IV. Pharmakologisches über Cephalanthin.

Das Cephalanthin ist seinem Geschmack nach ein ausgesprochenes Amarum. Die Amara sind nicht nur im Alterthume und Mittelalter als beliebte Volksmittel namentlich gegen Wechselfieber geschätzt und vielfach angewandt worden, sondern auch in der Neuzeit haben die Völker der verschiedensten Erdtheile die vor Jahrhunderten erworbene Hochschätzung beibehalten, trotzdem die wissenschaftliche Medicin darüber lächelt. So kann es uns nicht wundern, dass auch die Cephalanthinrinde vom gemeinen Manne z. B. in Louisiana seit Alters bei Wechselfieber sowie auch bei Husten und andern Krankheiten angewandt wird. Wir wollen sehen, ob wir auf Grund nachstehender Versuche das Mittel zu weiterer Verwendung am Menschen empfehlen können oder nicht.

1. Allgemeinerscheinungen bei Fröschen.

Es möge genügen, einige Protokolle hier wiederzugeben.

Versuch I.

26. II. 11 h. Vm. Ein Frosch von 35 g bekommt 35 mg Cephalanthin subcutan. Am ersten Tage bis zum Abend keine Vergiftungssymptome.
27. II. 10 h. Vm. Er hat etwas Blut erbrochen, hüpft aber noch.
28. II. 9 h. Vm. Es besteht Bewegungslosigkeit, auf einfache Berührung reagirt der Frosch nicht, wohl auf elektrische Reizung; Rückenlage wird ertragen.
12 h. Vm. tritt der Tod ein. Vorher krankhafte Zuckungen.

Versuch 2.

27. II. 6 h. Ab. Zwei Fröschen von 30, resp. 37 g werden je 30 mg Cephalanthin in den Rückenlymphsack injicirt.
7 h. Ab. Keine sichtbaren Krankheitserscheinungen.
28. II. 5 h. Ab. stirbt der eine Frosch, nachdem er vorher krampfhafte Zuckungen gehabt und etwas erbrochen hat.
29. II. 3 h. Nm. stirbt auch der andere unter ziemlich ähnlichen Symptomen. Section ergiebt nichts Abnormes.

Versuch 3. 5. III. Zwei mittelgrossen Fröschen werden je 10 mg Cephalanthin subcutan applicirt. Der eine stirbt nach 3 Tagen, der andere nach 5 Tagen ohne irgend welche Krankheitserscheinungen.

Aus diesen Versuchen kann man schliessen, dass die Dosis von 10 bis 30 mg Cephalanthin für einen Frosch von 30—40 g Körpergewicht, subcutan applicirt, tödtlich wirkt, wenn auch der Tod erst nach 3—5 Tagen eintritt. Pro Kilo Frosch würde sich also etwa 0,8 g Cephalanthin als tödtliche Dosis ergeben. Ueber das Verhalten des Herzens soll später geredet werden. Jedenfalls zeigten derartige Versuche ausnahmslos, dass das Cephalanthin von Fröschen resorbirt wird und giftig wirkt. Organveränderungen waren nicht wahrzunehmen.

2. Allgemeinerscheinungen bei Warmblütern.

a) Nach intravenöser Application.

Wir besprechen zunächst einige Versuche an Katzen, dann folgen die an Kaninchen und zuletzt die an Hunden. Die Versuchsanordnung war in allen Fällen folgende. Die Vena jugularis wird in einer kleinen Ausdehnung herauspräparirt, oben mittelst eines Fadens unterbunden und in dieselbe unter der Abschnürung eine Injectionscanüle nach dem Herzen zu eingeführt. Die Lösungen des Cephalanthins wurden zu allen nachfolgenden Versuchen derart bereitet, dass das Cephalanthin in möglichst wenig überschüssiger Natronlauge gelöst, der Natronüberschuss durch Hineinleiten von Kohlensäure gesättigt und die so erhaltene Lösung filtrirt wurde. Die 3—5%ige Lösung wurde cubikcentimeterweis in Pausen von 2—3 Minuten eingespritzt.

Versuch 4. Einem Kater von 2700 g wurden 0,5 g Cephalanthin, d. h. **0,28 g pro Kilo** Körpergewicht, in die Jugularvene eingespritzt.

7. II. 12 h. Injection.
1 h. Er erbricht 2mal.
4 h. Der Kater entleert ziemlich dünne Fäces.
8. II. 10 h. Er frisst Vormittags ein Wenig, später gar nicht mehr.
9. II. 12 h. Harn von diesem Morgen lackfarbig blutig.
10. II. 8 h. Vm. wird das Thier todt gefunden.

Section: Schon beim Hautschnitt fällt die stark icterische Färbung der sonst weiss aussehenden bindegewebigen Körpertheile, speciell des Unterhautfettgewebes, in die Augen. Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigte sich eine starke Gelbfärbung des Netzes und des Bauchfelles. Darm und Magen von aussen nicht entzündet, wohl aber gelblich verfärbt. Innen zeigt der Magen nichts Besonderes, der Darm dagegen eine Anfüllung mit galligen Massen. Die Schleimhaut des Darmes ist etwas stärker geschwollen und geröthet, als das beim normalen Thier zu sein pflegt, ist aber frei von Blutaustritten und eigentlicher Entzündung.

Die Blase enthält 4½ ccm tief dunkelrothen Harn, der sich bei spectroskopischer Untersuchung als 10% Methämoglobinblut[1]) und 30% Oxyhämoglobinblut enthaltend erwies, während in den 155 ccm zur Lebzeit gelassenen Harnes nur 5% Oxyhämoglobinblut zu finden waren.

Die Leber ist tief icterisch. Aus der Gallenblase entleeren sich durch den Gallengang beim Abtrennen des letzteren sehr reichliche Mengen von Galle. Die Milz ist nicht geschwollen. Die Nieren zeigen eine auffallende Schwellung, in Folge welcher die Rinde bedeutend verbreitert ist. Die Marksubstanz zeigt nicht die normale helle Farbe, sondern ist tief schwarzroth. Fast ebensolche Farbe zeigt auch die Rinde. Bei genauer Besichtigung sind in der Marksubstanz deutliche Herde, welche sich durch ihre verschiedene Färbung abheben und offenbar partiellen Veränderungen schwerer Art entsprechen (Hämorrhagien etc.), zu erkennen.

Die Lungen sind blass, sonst normal. Im Herzfleisch zeigen sich an einzelnen Stellen weisslich verfärbte Herde (acute Verfettung). Der Klappenapparat ist nicht verändert. Das aus dem Herzen und der unteren Hohlvene entnommene Blut zeigt in Bezug auf Gerinnungserscheinungen keine Verschiedenheiten von gewöhnlichem Katzenblut, wohl dagegen in Bezug auf seinen Hämoglobingehalt, indem sich intacte Blutkörperchen überhaupt nicht darin finden, und indem die Hämoglobinmenge achtmal kleiner ist, als sie sein sollte. Wenn also die Hämoglobinmenge des normalen Katzenblutes 10% beträgt, so betrug die Hämoglobinmenge dieses Blutes nicht viel über 1%, d. h. es war ärmer daran, als das Blut in den schwersten Fällen von Bleichsucht. 4 ccm des defibrinirten und filtrirten Herzblutes, mit 96 ccm physiologischer Kochsalzlösung versetzt,

[1]) 10% Methämoglobinblut soll bedeuten: der Harn enthält 10% Blut, dessen gesammtes Hb in MetHb umgewandelt war.

wurden in zwei Gläsern à 50 ccm zum Absetzen aufgehoben und zur Controlle ein Glas mit ebenso behandeltem, normalem Katzenblut. Das normale Katzenblut war bei gleicher Verdünnung ausserordentlich viel dunkler und lässt beim Abstehen die Blutkörperchen zu Boden fallen. Das Blut der vergifteten Katze lässt aber keine Blutkörperchen zu Boden fallen, weil sie aufgelöst sind.

Versuch 5. Eine Katze von 1800 g erhält 0,1 g Cephalanthin, d. h. **pro Kilo 0,06 g** intravenös.

17. II. 5 h. 30 m. Injection. Thier bleibt ganz normal.
19. II. 5 h. 45 m. Sie bekommt daher noch einmal 0,36 g Cephalanthin, d. h. **pro Kilo 0,20 g.**
20. II. 6 h. 30 m. Zweimaliges Erbrechen.
12 h. Thier träge, aber sonst normal.
20. II. 6 h. 15 m. Krämpfe; Thier schreit einige Male vor Schmerz auf und wird auffallend reactionslos.
7 h. 10 m. Tod.

Section: Das Bindegewebe ist überall gelb gefärbt, und die Blase enthält methämoglobinhaltigen Harn. Niere auffallend dunkel.

Versuch 6. Einer Katze von 2800 g werden 0,52 g Cephalanthin, d. h. **0,18 g pro Kilo,** intravenös injicirt.

24. II. 1 h. 15 m. Injection. Thier bleibt anscheinend normal.
7 h. Ab. Erbrechen, sonst aber nichts Besonderes.
26. II. 12 h. Blutiger Harn. Thier bewegt sich aber noch gut.
27. II. 8 h. Vm. Todt gefunden.

Section: Wie in Versuch 5.

Versuch 7. Einer Katze von 1700 g werden 0,2 g Cephalanthin, d. h. **0,11 g pro Kilo,** intravenös eingespritzt. In der ersten Zeit hat sie mangelhaften Appetit, erholt sich aber vollständig nach 5 Tagen. Blutiger Harn wurde zweimal beobachtet.

Versuch 8. Derselben Katze werden zwei Wochen später 0,28 g, d. h. **0,16 g pro Kilo,** intravenös eingespritzt.

18. II. 4 h. 15 m. Injection.
19. II. 9 h. Vm. Leichte Krämpfe und Zuckungen.
11 h. Lähmung des hinteren Körpertheiles und der Extremitäten.
12 h. Die Abnahme der Sensibilität ist so weit vorgeschritten, dass die Katze nur auf starke elektrische Reize reagirt.
4 h. 45 m. Tod unter allgemeiner Lähmung.

Section: Magen voll von Galle. Herz und Lunge normal. Bindegewebe der Hautdecken etwas gelb gefärbt. In der Blase waren nur einige Tropfen blutigen Harnes enthalten.

Diese Versuche zeigen, dass bei Katzen intravenöse Dosen von 0,05 g pro Kilo wirkungslos sind; solche von 0,11 pro Kilo machen Bluthamen und vorübergehendes Unwohlsein; solche von 0,18—0,23 g pro Kilo tödten in 67—80 Stunden unter Hämoglobinurie, Methämoglobinurie, selbst auch Krämpfen und Lähmung. Die Section zeigt icterische Verfärbung besonders der Haut, Armuth des Blutes an rothen Blutkörperchen und schwarzrothe Verfärbung der Nieren. Die mikroskopische Untersuchung derselben, welche Prof. Kobert später ausführen liess, ergab Ausfüllung der Harncanäle und des Hohlraums der Glomeruluskapseln mit Hämoglobin und seinen Zersetzungsproducten, d. h. den für blutzerstörende Gifte typischen Befund.

Versuch 9. Einem Kaninchen von 1650 g werden 0,21 g Cephalanthin in die rechte Vena jugularis, d. h. **0,12 g pro Kilo,** eingespritzt. In der ersten Zeit danach frisst es sehr ungern, erholt sich aber nach 5 Tagen vollständig.

Versuch 10. Demselben Kaninchen wurden am 12. III. 5 h. 15 m. 0,41 g Cephalanthin, d. h. **pro Kilo 0,24 g,** in die andere Vena jugularis eingespritzt.

13. III. In den ersten 3 Tagen frisst es sehr wenig, später gar nichts mehr. Im Harn Methämoglobin.
14. III. Das Körpergewicht ist auf 1230 g gesunken, also um 420 g. Es besteht Hämoglobinurie.
16. III. Das Kaninchen wird unruhig, fällt auf die Seite, wird fast bewegungslos und stirbt unter krampfhaften Zuckungen.

Section: Thier stark abgemagert. Aus dem Herzen liessen sich 3 ccm flüssiges, aber nur 5 % Hämoglobin enthaltendes Blut entnehmen. Die Harnblase ist mit blutfreier, eiweisshaltiger Flüssigkeit gefüllt. Anatomische Veränderungen finden sich namentlich in Leber und Nieren. Die Leber ist vergrössert und icterisch; die Nieren sind ebenfalls geschwollen und die Harnkanälchen enthalten hyaline Cylinder.

Diese Versuche zeigen, dass das Cephalanthin auch für Kaninchen ein unzweifelhaftes Blutgift ist, während z. B. chlorsaures Kali bei diesen Thieren das Blut nicht alterirt. Die tödtliche Dose beträgt etwa 0,20 g pro Kilo; selbst nach 0,24 pro Kilo erfolgt der Tod erst nach 85 Stunden. Der Sectionsbefund ergiebt Nephritis und Polycholie.

Versuch 11. Einem Hunde von 4200 g werden 0,20 g Cephalanthin, d. h. **0,05 g pro Kilo,** in die rechte Vena jugularis eingespritzt. Er bleibt gesund.

Versuch 12. Derselbe Hund enthält nach 8 Tagen 0,72 g Cephalanthin, d. h. **0,17 g pro Kilo,** intravenös.

An den beiden ersten Tagen nach der Injection ist eine Abnahme der Fresslust zu bemerken, und es sind auch im Harn Spuren von Blut nachzuweisen. Weiter liess sich eine Abnahme des Hämoglobingehaltes im Blute von 123 % auf 84,5 % nach der Fleischl'schen Skala am dritten Tage darthun. Der Hund wurde magerer, erholt sich aber vom sechsten Tage an wieder.

Also ist das Cephalanthin bei Einspritzung ins Blut für Pflanzen- und Fleischfresser ein entschiedenes Blutgift. Die von mir nicht festgestellte tödtliche Dose für Hunde hat Prof. Kobert später noch festgestellt. Er fand, dass Dosen von 0,18 pro Kilo bei Einspritzung in eine kleine Fussvene binnen 80 Stunden tödten. Der Befund in der Leiche ist dem bei Katzen analog.

b) Nach subcutaner Application.

Versuch 13. Einer Katze von 2800 g werden 0,70 g Cephalanthin subcutan eingespritzt, d. h. **0,25 g pro Kilo.**

12. IV. 4 h. 50 m. Injection.
6 h. Erbrechen.
15. IV. 5 h. Tod, nachdem vorher mehrfach braunrother blutiger Harn entleert worden war.

Section: Icterus aller Organe; in der Harnblase oxyhämoglobin- und methämoglobinhaltiger Harn; Niere voller Hämoglobincylinder.

Versuch 14. Einem Hunde von 4200 g werden 0,42 g Cephalanthin, d. h. **0,10 g pro Kilo,** injicirt. Abscesse treten ein; Thier bleibt im Uebrigen aber gesund.

Diese Versuche ergeben, dass das Cephalanthin sowohl bei subcutaner als namentlich bei intravenöser Application auf Hunde, Katzen und Kaninchen giftig wirkt. Die vom Blute aus tödtliche Dosis beträgt bei diesen Thieren 0,18 bis 0,20 g pro Kilo Körpergewicht; subcutan ist sie nur um Weniges grösser. Die Vergiftungserscheinungen bestehen in erster Linie in einer Blutzersetzung, wie sie so hochgradig

nur bei den echten Blutgiften wie Sapotoxin, Cyclamin, Solvin, Gallensäuren[1]) und bei Toluylendiamin vorkommt. Die Blutkörperchen lösen sich; ihr Farbstoff geht zunächst als Oxyhämoglobin ins Serum und in den Harn, dann wird er zu Methämoglobin umgewandelt. Im Stadium der Blutzersetzung und vielleicht davon abhängig, treten Krämpfe, Erbrechen und Lähmungen auf. Dass die enorme Vermehrung der Gallenbildung Gelbsucht veranlasst, ist selbstverständlich. Ebenso ist eine Verlegung der Harncanäle der Niere leicht erklärlich.

3. Versuche am freigelegten Darmcanale.

Versuchsanordnung: Die Vena jugularis wird blossgelegt und in diese eine Injectionscanüle eingeführt. Nach der Tracheotomie und einer leichten Curarisation wird künstliche Athmung eingeleitet. Nach Eröffnung der Bauchhöhle wird das Thier in einen doppelwandigen Kasten mit Glasdeckel, dessen Temperatur auf ca. 38—39° C. eingestellt ist, und der mit Wasserdampf gesättigt wird, gebracht. Im Wärmekasten werden die Därme aus der Bauchhöhle hervorgezogen und auf mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtetem Fliesspapier ausgebreitet. Durch den Glasdeckel kann man nun die Bewegungen beobachten.

Versuch 15. Eine Katze von 2,5 kg wird schwach curarisirt und erhält von Zeit zu Zeit Dosen von je 0,02 g Cephalanthin intravenös. Der Magen ist schwach gefüllt. Die unter P. angegebenen Pulszahlen beziehen sich auf ganze Minuten; unter C. sind die eingespritzten Giftmengen angegeben.

T.	C.	P.	Bemerkungen.
4 h. 55 m.	0,02	196	Die Katze in den Kasten gelegt.
5 h.		196	Magen und Darm ganz ruhig.
5 m.			Schwache Magenbewegungen, Darm aber ganz ruhig.
15 m.		196	Status idem.
20 m.	0,02	196	Status idem.
22 m.			Magenbewegungen werden stärker und zum Theil antiperistaltisch; auch Darmperistaltik tritt auf.
30 m.		192	Regelmässig vor sich gehende Magencontractionen.
35 m.		192	Darmperistaltik schwach.
40 m.		188	Am Magen immer starke Contractionen.
45 m.			Starke Magencontractionen.
50 m.	0,02		Peristaltik und Antiperistaltik des Magens.
6 h.		180	Magencontractionen werden schwächer, der vorhin ruhig gewordene Darm macht wieder wellenförmige Bewegungen.
5 m.			Magencontractionen hören auf; Darmbewegungen nehmen zu.

[1]) Vergl. diese Institutsarb. Bd. 1, 3 und 6.

T.	C.	P.	Bemerkungen.
6 h. 10 m.		180	Stärkere Darmperistaltik.
15 m.			Magen ruhig; die Därme bewegen sich stark und regelmässig.
20 m.		176	Dasselbe.
25 m.		180	Die Curarisation lässt nach; die Katze fängt an sich zu bewegen.
30 m.		188	Deshalb wird wieder Curare eingespritzt.
35 m.		184	Der Magen bewegt sich nicht; die Därme dagegen contrahiren sich enorm stark und anhaltend.
40 m.			Dasselbe.
50 m.			Dasselbe.
55 m.		176	Peristaltische Bewegungen mit tiefen Einschnürungen des Dünndarmes.
7 h. 5 m.			Dasselbe.
10 m.			Dasselbe.
15 m.		176	Am Dickdarm sind wellenartige Bewegungen mit sichtbaren Schnürungen wahrzunehmen.
20 m.		176	Dasselbe.
30 m.			Dasselbe.
40 m.		172	Wellenartige Bewegungen am Dünndarm sind noch stark ausgeprägt.
45 m.			Dasselbe.
50 m.		172	Darmperistaltik wird langsamer.
55 m.			Abbruch des Versuches, obwohl das Thier noch lebte.

Dieser Versuch zeigt, dass das Cephalanthin, direct ins Blut gespritzt, selbst in recht kleinen Dosen, wie 10 mg pro Kilo, sehr bald starke Darmperistaltik und regelmässige, von der Cardia aus nach dem Pylorus hin verlaufende Magencontractionen veranlasst. Nach Einführung von mehr Cephalanthin werden die Magencontractionen schwächer, hören schliesslich ganz auf, die wellenförmigen Bewegungen am Darme nehmen aber an Intensität noch zu. Somit wird es erklärlich, dass wir bei allen vergifteten Katzen und Hunden Erbrechen eintreten sehen und nicht selten auch Stuhlgang.

Versuch 16. Ein Hund von 3 kg, 2 Monate alt, wird leicht curarisirt. Das Thier ist nüchtern, der Magen also leer.

T.	C.	P.	Bemerkungen.
4 h. 35 m.		188	In den Wärmekasten gebracht.
45 m.			Die Därme und der Magen liegen ganz ruhig.
50 m.		188	Status idem.
55 m.	0,01		
5 h. 5 m.			Der Magen bewegt sich schwach, Darm ruhig.
15 m.		180	Dasselbe.
20 m.			Dasselbe.

T.	C.	P.	Bemerkungen.
5 h. 25 m.			Die Bewegungen des Magens lassen in ihrer Intensität nach.
30 m.	0,01	180	
35 m.			Der Magen contrahirt sich lebhafter, die Därme liegen noch immer still.
40 m.			Status idem.
45 m.		172	Status idem.
50 m.	0,02		Status idem.
58 m.			Der Magen contrahirt sich lebhaft, regelmässig und anhaltend. Der Darm macht schwache peristaltische Bewegungen.
6 h. 5 m.			Status idem.
10 m.			Status idem.
20 m.	0,02		
20 m.		172	Darmperistaltik wird stärker.
25 m.			Der Magen contrahirt sich noch immer.
30 m.			Status idem.
40 m.		168	Darmperistaltik hört auf.
50 m.			Der Magen bewegt sich noch immer regelmässig.
7 h.			Versuch unterbrochen.

Also schon nach **7 mg pro Kilo** tritt selbst beim nüchternen Thiere rasch Peristaltik ein.

Diese zwei Versuche zeigen, dass durch unser Gift schon in den ersten Minuten nach der Einspritzung, wo von einer Blutzersetzung noch keine Rede ist, sehr rasch Bewegungen des Magendarmcanales ausgelöst werden. Wir dürfen daher die an vergifteten Thieren auftretenden Magendarmsymptome nicht etwa nur auf die Blutveränderungen beziehen; sondern wir müssen sagen, dass das Cephalanthin zunächst directe Magendarmbewegungen und später, im Stadium der Blutzersetzung, noch einmal auf indirectem Wege ähnliche Symptome (Erbrechen etc.) veranlassen kann.

4. Wirkung auf den Blutdruck und den Puls.

Versuch 17. Nach dem Aufbinden einer Katze von 3010 g wird rechts die Carotis *dextra*, links die Vena jugularis freigelegt. In die Arterie wird eine Glascanüle eingebunden, die mit einem Quecksilbermanometer communicirt; in die Vene wird eine Spritzcanüle eingeführt. Nun wird dem Thiere von Zeit zu Zeit Cephalanthinlösung eingespritzt. Bd. = Blutdruck; P. = Puls pro Min.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 45 m.	190—198	176	
46 m.	194—208	182	
47 m.	192—204	160	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 48 m.	186—194	160	
49 m.	186—198	156	
50 m.	190—196	156	
55 m.	196—204	156	1. Injection von 0,09 g Cephalanthin.
56 m.	196—210	164	
57 m.	192—207	164	
58 m.	198—212	164	
59 m.	196—214	168	
12 h.	194—206	168	2. Injection von 0,09 g Cephalanthin.
1 m.	190—204	164	
2 m.	188—196	164	
3 m.	186—194	164	
4 m.	200—210	172	
5 m.	200—214	172	
6 m.	196—204	168	3. Injection von 0,09 g Cephalanthin.
7 m.	196—214	168	
8 m.	192—196	164	
9 m.	186—190	164	
10 m.	184—192	172	
11 m.	182—190	168	
12 m.	194—206	168	
13 m.	190—208	172	
14 m.	188—208	171	
15 m.	192—196	178	
16 m.	192—204	178	4. Injection von 0,09 g Cephalanthin.
17 m.	188—206	182	
18 m.	190—200	178	
19 m.	186—198	178	
20 m.	192—206	172	
21 m.	192—204	172	5. Injection von 0,09 g Cephalanthin.
22 m.	188—196	172	
23 m.	186—196	168	6. Injection von 0,09 g Cephalanthin.
24 m.	188—192	168	
25 m.	192—196	172	
26 m.	176—190	172	
27 m.	180—190	172	
28 m.	186—192	180	
29 m.	182—192	184	
30 m.	182—192	188	
31 m.	180—190	188	
33 m.	182—192	184	
35 m.	180—190	188	
36 m.	178—190	194	
38 m.	176—186	196	
40 m.	170—188	192	
43 m.	170—190	192	
45 m.	174—184	197	
48 m.	172—186	200	
50 m.	172—184	200	
53 m.	170—180	196	Das Thier wird losgebunden.

Der Versuch zeigt, dass das Cephalanthin selbst in einer mehr als tödtlichen Dose (0,18 g pro Kilo) in der ersten Stunde nach der Vergiftung Puls und Blutdruck so gut wie gar nicht beeinflusst. Damit ist bewiesen, dass es weder auf das Herz, noch auf den Nervus vagus, noch auf das vasomotorische Centrum irgendwie einwirkt.

5. Wirkung auf das isolirte Herz.

Obwohl schon aus dem vorhergehenden Versuche ersichtlich ist, dass irgend welche besonders auffällige Wirkung auf das Herz des Warmblüters nicht vorhanden ist, so wurde doch ein Durchströmungsversuch am ausgeschnittenen Froschherzen mit Hülfe des Williams-schen Apparates vorgenommenen, um auch die eventuelle Unschädlichkeit für das Kaltblüterherz zu constatiren.

Versuch 18. Ein Froschherz wird in der von Williams[1]) angegebenen Weise präparirt und an den von Maki[2]) modificirten Williams'schen Apparat angebunden, dessen Membranventile durch die Glaskugelventile von Perles[3]) ersetzt sind. Der Apparat enthält ein Gemisch aus 25 ccm Rinderblut und 25 ccm physiologischer Kochsalzlösung. P. = Puls pro Min., Q. = Menge des pro Min. ins Reservoir zurückgepumpten Blutes in ccm.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 44 m.	53	3,0	Normales Blutgemisch, 50 ccm.
48 m.	50	3,0	
49 m.	52	3,5	
51 m.	52	3,5	
53 m.	53	3,5	
55 m.	52	3,2	
56 m.	51	3,2	
58 m.	52	3,2	
5 h.	50	3,5	Zum Blutgemisch werden 0,02 g Cephalanthin hinzugesetzt; Concentration des Giftes also 1 : 2500.
1 m.	51	3,5	
2 m.	52	3,2	
3 m.	53	3,0	
4 m.	52	3,2	
8 m.	52	3,2	
9 m.	52	3,0	
10 m.	51	3,0	
11 m.	52	3,2	
17 m.	52	2,5	
18 m.	52	2,5	
19 m.	51	2,8	
20 m.	51	2,8	
26 m.	50	2,5	
27 m.	51	2,0	
28 m.	52	2,0	
29 m.	51	2,8	
30 m.	50	2,8	Puls noch ganz normal.

[1]) Williams, Ueber die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalin-Wirkung. Schmiedeberg's Archiv, Bd. 13, 1881, p. 1.

[2]) Maki, Ueber den Einfluss des Camphers und Coffeins auf das Herz. Strassburg 1884.

[3]) Perles, Beiträge zur Kenntniss der Wirkung des Solanins und Solanidins. Schmiedeberg's Archiv, Bd. 26, 1889, p. 95.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 35 m.	50	2,8	Zusatz von noch 0,02 g Cephalanthin; Concentration des Giftes jetzt 1 : 1250.
36 m.	49	2,0	
37 m.	48	1,8	
43 m.	45	2,0	
45 m.	18	3,5	Puls unregelmässig.
46 m.	24	4,0	
48 m.	24	4,0	
49 m.	23	4,0	
50 m.	23	3,5	
6 h. 15 m.	23	3,5	
16 m.	22	4,0	
17 m.	22	4,0	
30 m.	22	3,5	
31 m.	24	3,5	
32 m.	24	3,5	
7 h. 15 m.	26	3,0	
16 m.	26	3,0	
17 m.	30	2,8	
8. h.	35	2,5	Zusatz von noch 0,02 g Cephalanthin; Concentration des Giftes jetzt 1 : 833.
5 m.	38	2,5	
12 m.	40	2,5	
13 m.	40	2,8	
14 m.	39	2,6	
15 m.	38	2,5	
8 h. 16 m.	36	2,5	Zusatz von noch 0,02 g Cephalanthin; Concentration des Giftes jetzt 1 : 625.
27 m.	22	2,5	
28 m.	22	2,5	
35 m.	26	2,0	
40 m.	24	2,0	
41 m.	24	2,0	
45 m.	26	2,0	Versuch unterbrochen, das Herz arbeitet aber noch weiter.

Dieser Versuch zeigt, dass noch bei einer Concentration des Giftes in der Blutflüssigkeit von 1 : 2500, die schon als sehr stark bezeichnet werden muss, das Froschherz ungestört weiter schlägt, so dass das Cephalanthin als Herzgift nicht angesehen werden kann. Erst wenn die Dosis noch 3—4 Mal grösser genommen wird, tritt Verlangsamung der Herzthätigkeit, aber noch keineswegs völliges Erlahmen der Herzkraft ein, selbst wenn der Versuch 4 Stunden fortgesetzt wird. Somit stimmt dieser Versuch mit dem vorigen darin überein, dass das Cephalanthin für Pulsfrequenz und Herzthätigkeit keine Bedeutung hat. Ob in späteren Stadien der Vergiftung bei Warmblütern die Zersetzungsproducte des Blutes den Puls und die Herzarbeit störend beeinflussen, habe ich nicht untersucht; ich habe nur feststellen wollen, dass eine directe primäre Wirkung unseres Giftes auf Herz und Puls nicht existirt.

6. Versuche über die Wirkung des Cephalanthins auf das Blut.

Die bisher angeführten Versuche haben ergeben, dass das Cephalanthin zwar für das vasomotorische Centrum, für den Nervus vagus und das Herz ohne Einwirkung ist, dass es aber trotzdem unter schweren Erscheinungen tödtet. Diese schweren Erscheinungen deuten auf eine Blutalteration hin, und es war daher unbedingt nöthig, die Wirkung auf das Blut gesondert zu untersuchen.

Das allgemeine Vergiftungsbild des Cephalanthins erinnert auffallend an das des Toluylendiamins. Beide machen Icterus, Hämoglobinurie, Methämoglobinurie und Abnahme der Hämoglobinmenge des Blutes. Es war nun von Interesse zu erfahren, ob das Cephalanthin auch extra corpus eine ähnliche Einwirkung auf das Blut zeigt, und wenn dieses nicht der Fall wäre, festzustellen, wo man die Auslaugung des Oxyhämoglobins aus den Blutkörperchen, resp. die Bildung des Methämoglobins im Organismus zu suchen hätte. Von diesem Gedanken ausgehend stellte ich folgende Versuche an:

Versuch 19. Eine mit physiologischer Kochsalzlösung bereitete 10 %ige Blutmischung (Rinderblut) wird in 5 gleich weite Reagensgläser gethan. Das erste derselben enthält 35 ccm reiner Blutmischung. Das zweite 35 ccm Blutmischung + soviel Na^2CO^3, als zur Lösung des im folgenden Reagensglase enthaltenen Cephalanthins angewandt wurde. Das dritte enthält 35 ccm Blutmischung + 0,02 g unter Sodazusatz gelöstes Cephalanthin, das vierte 35 ccm Blutmischung + 0,05 g freies Toluylendiamin, und das fünfte 35 ccm Blutmischung + 0,05 g salzsaures Toluylendiamin.

Nach mehrstündigem Stehen waren die Blutkörperchen im zweiten Glase völlig aufgelöst, während sie sich in allen übrigen zu Boden gesetzt hatten.

Die Bodensätze von Glas 3, 4 und 5 wurden von der darüber stehenden gelben, keine Spur von Oxyhämoglobin oder Methämoglobin zeigenden Flüssigkeit durch Abheben mit einer Pipette getrennt und mit etwas 0,75 %iger Kochsalzlösung geschüttelt; dabei bildeten sich bei Glas 3 eine rothe, trübe, bei Glas 4 und 5 aber bräunliche, trübe Flüssigkeiten, die auf Zusatz von destillirtem Wasser sich klar auflösten (denn es waren Blutkörperchen) und, spectroskopirt, sich bei Glas 3 als viel Oxyhämoglobin enthaltend erwiesen. Die Bodensätze der mit Toluylendiamin versetzten Gläser enthielten neben viel Oxyhämoglobin auch etwas Methämoglobin.

Im Gegensatz zum Cephalanthin hatte also das Toluylendiamin in den Blutkörperchen selbst Methämoglobin gebildet und diese dadurch braungefärbt, während das Cephalanthin nicht eine Spur von Braunfärbung oder Methämoglobinbildung bedingt hatte. Daraus ergiebt sich, dass Cephalanthin und Toluylendiamin in den von mir angewandten sehr grossen Dosen keine lösende Einwirkung auf Blutkörperchen haben. Zum Unterschiede vom ersteren bildet das letztere in den Blutkörperchen aber Methämoglobin und färbt diese dadurch braun.

Diese meine Ansicht steht, was das Toluylendiamin anbelangt, im grellen Widerspruche zu den Angaben von Afanassiew [1]), der die blutkörperchenlösende Wirkung dieses Giftes entdeckt hat, und zum Theil auch zu den Angaben von E. Stadelmann [2]), der diese lösende

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6, 1883, p. 318.

[2]) Der Icterus und seine verschiedenen Formen von E. Stadelmann. Stuttgart 1891, p. 162.

Wirkung „vollständig bestätigen kann“. Offenbar haben diese beiden Autoren theils unter anderen Bedingungen, theils mit noch grösseren Dosen als ich gearbeitet. Diese Differenz hier zu klären, habe ich keine Veranlassung; für mich geht aus meinen Experimenten, welche ich keineswegs etwa nur einmal und nicht nur an Rinderblut, sondern auch an dem sehr empfindlichen Blute der Katzen angestellt habe, und welche jeder leicht wiederholen kann, hervor, dass das Cephalanthin und das Toluylendiamin selbst bei recht starker Concentration (0,02 : 35 = 1 : 1750, resp. 0,05 : 35 = 1 : 700) im Blute extra corpus die rothen Blutkörperchen binnen 18 Stunden nicht oder nur in Spuren auflösen.

Nun giebt es aber Gifte, welche, wie das von v. Mering untersuchte Ferridcyankalium, auf intacte Blutkörperchen und das darin enthaltene Arterin nicht im Mindesten einwirken, die aber fast augenblicklich den gesammten Blutfarbstoff zerstören, wenn man durch irgend etwas, z. B. durch dest. Wasser die Blutkörperchen aufgelöst, d. h. aus dem Arterin Oxyhämoglobin gebildet hat. Ich musste daher obigen Versuch wiederholen, aber statt Blutkörperchen gelöstes Blut anwenden.

Versuch 20. Es werden 5 parallelwandige Fläschchen von gleicher Gestalt mit 1 %iger Rinderblutlösung (in Aq. destill.) bis zu den gut schliessenden Korken angefüllt und alle 2—4 Stunden spectroskopirt. Die Reihenfolge der Gläser und die Zusätze zu der Blutlösung sind dieselben wie beim vorigen Versuche. Nach 18 Stunden hat sich der Inhalt des zweiten Glases (Soda) infolge der Einwirkung des starken Alkalis braun verfärbt und zeigt das Spectrum des zersetzten Hämoglobins; der Inhalt des dritten (Cephalanthin) ist violettroth und zeigt den Streifen des reducirten Hämoglobins. Die Inhalte des vierten (freies Toluyl.) und fünften Glases (salzsaures Toluyl.) sind braun gefärbt und zeigen den Methämoglobinstreifen.

Dieser Versuch beweist, dass das Cephalanthin auch nicht mit dem rothen Blutlaugensalz in eine Gruppe von Giften gestellt werden darf, d. h. dass es auf das Blut an sich, gleichgültig, ob dieses intacte oder gelöste Blutkörperchen enthält, gar nicht einwirkt, während das Toluylendiamin sowohl auf das Arterin in den Körperchen, wie auch auf gelöstes Hämoglobin methämoglobinbildend einwirkt. Man kann mir hier einen Einwand machen, auf welchen ich daher gleich im Voraus eingehen will. Das Cephalanthin löst sich nur in einem kleinen Ueberschuss von Soda und dieser genügt vielleicht um die Methämoglobinbildung wieder zu beseitigen, welche das Cephalanthin an sich hervorgerufen hatte. Da diese Möglichkeit zugegeben werden muss, so habe ich den Versuch mit Cephalanthin wiederholt, welches nur mit ungenügenden Sodamengen verrieben war, so dass das Gemisch neutral reagirte aber keine ganz klare Lösung bildete. Das Ergebniss dieses Versuches (Versuch 21) war aber ganz dasselbe wie vorher, wodurch bewiesen ist, dass Cephalanthin und Toluylendiamin principiell verschieden wirken und nicht etwa nur scheinbar verschieden. Da nun aber beide Gifte thatsächlich am lebenden Thiere gleich hochgradige Blutzersetzung bedingen, so muss vom Cephalanthin das Blut unter Mitwirkung irgend eines Körpertheiles, d. h. Organes zersetzt werden. Es liegt nahe, die Leber in dieser Beziehung als den das Blut zersetzenden Theil anzusprechen.

Zur Entscheidung dieser Frage musste ein Versuch angestellt werden, bei welchem Blut mit Cephalanthin resp. mit Toluylendiamin bei Anwesenheit von Leberzellen zusammengebracht wurde. Nach Alex. Schmidt[1]) und seinen Schülern wandeln ausgewaschene Leberzellen den Blutfarbstoff in Gallenbestandtheile um, allerdings meist ohne dass Methämoglobin als Zwischenproduct auftritt. Falls nun bei einem derartigen Versuche unter Einwirkung des Cephalanthins Methämoglobin oder andere Zersetzungsproducte in besonders reichlicher Menge auftreten sollten, so würde die Annahme gerechtfertigt sein, dass das Cephalanthin die Leberzellen zu besonders starker Blutzersetzung anregt, und das Auftreten von Methämoglobin bei den mit Cephalanthin vergifteten Versuchsthieren liesse sich damit erklären.

Versuch 22. Dieser Versuch gleicht dem Versuch 19 vollständig, nur mit der Abweichung, dass jedes Glas auch noch mit einer gleich grossen Portion von gut ausgewaschenen neutralen Leberzellen versetzt wurde. Nach mehrstündigem Stehen ist in dem ersten und zweiten Glase äusserst wenig Oxyhämoglobin in Lösung gegangen und gar kein Methämoglobin gebildet; in dem dritten ist etwas mehr Hämoglobin in Lösung und keine Spur von Methämogloblin; im vierten und fünften ist in der Lösung etwas Methämoglobin und wenig Hämoglobin enthalten.

Versuch 23. Dieser mit Katzenblut statt mit Rinderblut angestellte, im Uebrigen aber ganz dem vorigen gleichende Versuch ergab genau dasselbe.

Zwischen Cephalanthin und Toluylendiamin ist also insofern ein Unterschied zu verzeichnen, als das Toluylendiamin, gleichgültig ob mit oder ohne Leberzellen angesetzt, in den Blutkörperchen Methämoglobinbildung hervorruft, während das Cephalanthin weder bei Anwesenheit, noch bei Abwesenheit von Leberzellen Methämoglobinbildung veranlasst. Auflösung der Blutkörperchen in geringem Grade fand unter dem Einfluss der Leberzellen bei beiden Giften statt.

Trotz des negativen Ausfalls dieser Experimente kann man doch noch der Ansicht sein, dass das Cephalanthin auf die Leber wirkt und durch diese indirect eine Blutzerstörung herbeiführt, dass man diese Wirkung aber nicht extra corpus an isolirten Leberzellen studiren kann, weil ich diese Zellen im Gegensatz zu Alex. Schmidt für todte Gebilde halte. In welcher Weise das Cephalanthin den Zerstörungsprocess der Blutkörperchen in der Leber anregt, ist mir unbekannt; es könnte ja aber gerade so auf die Leberzellen wie Pilocarpin auf die Zellen der Speicheldrüsen reizend einwirken.

Falls dieses richtig ist, muss in der Leber der an Cephalanthinvergiftung gestorbenen Thiere das sich bei der Zersetzung des Blutfarbstoffes abspaltende Eisen in vermehrter Menge angetroffen werden. In der That ergab sich, dass die mit dem mehr als 1000 fachen Volumen Wasser 3 Tage lang ausgewaschenen Leberzellen eines meiner Versuchsthiere (siehe Versuch 4) bei

[1]) Ein Beitrag zur Physiologie der Leber. Biol. Centralbl. 1890, Nr. 19—20, p. 604 und 606. Auf die sehr berechtigten Einwände, welche Prof. Kobert und Gürber gegen Alex. Schmidt's Versuche vorgebracht haben, kann ich hier nicht eingehen; ich verweise aber betreffs derselben auf Sitzungsber. der Dorpater Naturforschergesellschaft, Jg. 1891, p. 446 und der Würzburger physik.-med. Ges. 1891, 16. Sitzung, sowie auf St. Petersburger med. Wochenschr. 1892, Nr. 12, p. 115.

Zusatz von Schwefelammon sich sofort so intensiv schwarz färbten, als wäre das Reagensglas mit Kohlebrei gefüllt. Prof. Kobert, der die Lebern sehr vieler Thiere bei den verschiedensten Vergiftungen in gleicher Weise untersucht hat, fand — abgesehen von der Eisenvergiftung — kaum jemals ähnliche Verhältnisse.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der gefärbten Leber und Niere des Kaninchens von Versuch 10 und der Katze von Versuch 4 ergab sich ein damit zusammenhängender, sehr bemerkenswerther Fund. Wurden nämlich die Schnitte in der von meinem Commilitonen Stender[1]) beschriebenen Weise mittelst Ferrocyankalium und Salzsäure untersucht, so ergab sich, dass die Leber, im Gegensatze zu dem Befunde bei normalen Lebern, eine so bedeutende Berlinerblaureaction zeigte, dass jeder einzelne Schnitt, auf einem Uhrglase mit dem Reagens zusammengebracht, sich sofort stark bläute. Wurde jetzt der Schnitt unter das Mikroskop gebracht, so zeigte namentlich die Centralvene jedes Leberläppchens eine deutliche Blaufärbung der Wandung und des Inhaltes, soweit dieser nicht herausgefallen war. Dieses erinnert an eine Beobachtung, welche Mott[2]) beschreibt. Es handelt sich dort um einen Fall von perniciöser Anämie, wo bei der Untersuchung auf Eisen mit Ferrocyankalium und Salzsäure das Lebervenenblut ebenfalls Blaufärbung zeigte, das der Pfortader aber nicht. Mott kann sich diesen Befund nur so erklären, dass das Blut in ganz normalem Zustande durch die Pfortader der Leber zuströmt, aber in den Leberläppchen so zersetzt wird, dass dabei Eisen abgespalten und letzteres nun durch die Berlinerblaureaction in den Lebervenen (Centralvenen des Läppchens) nachweisbar wird. Es handelt sich also nach Mott bei der perniciösen Anämie um einen krankhaften Process, den wir als eine zu intensive Blutkörperchenzerstörung im Blute bezeichnen müssen. Genau dasselbe veranlasst nun das Cephalanthin. Es reizt die Leberzellen zu einer so energischen Blutzersetzung und Gallenbildung, dass im abfliessenden Blute, resp. in den Wandungen der abführenden Venen Eisenreaction eintritt und das Thier im höchsten Grade blutarm wird. Im Sinne der Kliniker gesprochen, veranlasst also das Cephalanthin eine künstliche perniciöse Anämie und dürfte daher für das Studium der noch so dunkeln genuinen perniciösen Anämie vielleicht recht wichtig sein. Es würde mich freuen, wenn auf dem Congress für innere Medicin in Leipzig (Ostern 1892), wo über diese Krankheit verhandelt werden wird, auch die Cephalanthinvergiftung die gebührende Berücksichtigung fände. Offenbar wird bei der genuinen perniciösen Anämie im Körper ein Ptomatin gebildet, welches wie das Cephalanthin wirkt. Bei der Bothriocephalusanämie dürfte dieses Gift aus dem Körper des Bandwurms stammen.

Wohin geht nun bei der Cephalanthinvergiftung das abgespaltene Eisen?

Sicherlich wird ein bedeutender Theil desselben von der Milz, von den Lymphdrüsen und dem Knochenmark auf-

[1]) Institutsarb. Bd. 7, 1891, p. 100.

[2]) Fr. W. Mott, Observations upon pathology of pernicious anaemia, based upon a study of three cases. Practitioner T. 45, 1890, aug., p. 81; ref. in Schmidt's Jahrbücher d. ges. Med., Bd. 229, 1891, p. 284.

gefangen, um später wieder zur Blutbildung verwendet zu werden. Ein Theil aber wandert dabei in die Niere, denn es gelang mir an Nierenschnitten mit Hülfe der Blutlaugensalzmethode ebenfalls Blaufärbung, namentlich in der Nähe der Glomeruli und einzelner Glomerulusschlingen, zu erzeugen.

Es wird die Aufgabe weiterer Untersuchung sein, quantitativ die Vermehrung der Eisenausscheidung im Harne bei der Vergiftung mit Cephalanthin nachzuweisen und das Schicksal des von Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark aufgefangenen Eisens weiter zu verfolgen. Mir genügt es, zur Untersuchung dieser hochinteressanten Frage den Anstoss gegeben zu haben. Prof. Kobert behält sich das Recht der Fortsetzung der Versuche, zu denen er ja den Anstoss gegeben hat, vor.

Zu Versuchen an Menschen mit Cephalanthus, die in Amerika üblich sind, möchte ich jedoch auf keinen Fall die Veranlassung geben, denn ein nützlicher therapeutischer Erfolg dürfte sich wohl bei keiner Krankheit ergeben. In der Gruppe der Amara nimmt das Cephalanthin eine ganz eigenartige Stellung ein, indem kein anderes Bittermittel demselben ähnlich wirkt. Der auf S. 1 dieses Bändchens erwähnte Ausspruch Prof. Kobert's, dass die Bittermittel in sehr verschiedener Weise wirken, hat sich also von Neuem bewahrheitet.

III.

Ueber die Eisenausscheidung durch die Galle.

Von

Rudolph Anselm aus Odessa.

I. Ueber die Eisenausscheidung durch die Galle bei normalen Verhältnissen.

A. Einleitung.

Vorliegende Untersuchung, welche auf Veranlassung Prof. Kobert's an dem Stadelmann'schen Gallenfistelhund und unter Beihülfe von Dr. Stadelmann ausgeführt worden ist, bildet eine Fortsetzung der Arbeiten von Damaskin [1]), Kumberg [2]), Busch [3]) und Stender [4]) über Resorption und Ausscheidung des Eisens, die ihr Entstehen der Initiative des Herrn Prof. Kobert verdanken und im hiesigen pharmakologischen Institute ausgeführt wurden.

Bei dem grossen Interesse und der practischen und theoretischen Wichtigkeit, welche die Frage über die Eisenelimination durch die Galle bei normalen Bedingungen und bei künstlicher Eisenzufuhr um so mehr beanspruchen darf, als die Ergebnisse der verschiedenen Forscher, die dieses Thema bearbeiteten, erheblich von einander differiren, schien Prof. Kobert eine abermalige in einspruchsfreier Weise durchgeführte Prüfung dringend geboten.

Damit meine Ergebnisse dem Leser verständlicher werden, führe ich einen kurzen literarischen Ueberblick derjenigen Arbeiten, welche diese Frage berühren, soweit mir die Quellen zugänglich waren, an.

---

[1]) N. Damaskin, Zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenharnes. Diese Institutsarb. Bd. 7, 1891, p. 40.

[2]) Kumberg, Ein Beitrag zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus. Ebenda p. 69.

[3]) Ch. Busch, Ein Beitrag zur Frage über die Resorption organischer Verbindungen. Ebenda p. 85.

[4]) E. Stender, Mikroskopische Untersuchungen über die Vertheilung des in giftigen Dosen eingespritzten Eisens. Ebenda p. 101.

Was die ältesten Eisenbestimmungen in der normalen Galle anbelangt, so giebt Bibra [1]) in seiner Abhandlung eine historische Uebersicht der besten Untersuchungen und Ansichten über die Zusammensetzung und Bestimmung der Galle, mit Thénard (1806) anfangend bis zu Strecker (1847). Nur die wenigsten von den aufgezählten Autoren haben sich mit der Eisenanalyse beschäftigt, und auch diese wenigen konnten das Eisen nur qualitativ in der Galle nachweisen, was wahrscheinlich der Insufficienz der zur Bestimmung der sehr kleinen Eisenmengen angewandten Methode zuzuschreiben ist. Dass die Galle überhaupt stets eisenhaltig ist, dafür ist von sehr vielen Autoren, wie Thénard [2]), Bizio [3]), Enderlin [4]), Rose [5]), Jacobson [6]), Dietrich [7]), Bidder & C. Schmidt [8]), A. Mayer [9]), Hoppe-Seyler [10]), Trifanowsky [11]) Kunkel [12]) Hamburger [13]), Glaevecke [14]) u. A., der unumstössliche Beweis geliefert worden.

Schellbach [15]), der 97 g Faeces eines eisenfreigefütterten Hundes analysirte, fand darin 6,35 g fettsaures Eisenoxyd, das er auf secernirte Galle zurückbezog, eine Deutung, die heutzutage freilich nicht einwurfsfrei ist.

Young [16]) bestimmte den Eisengehalt der Galle von Menschen, Ochsen und Hunden. Eine abgewogene Menge Galle dampfte er ein und veraschte sie. Die Asche wurde in starker HCl gelöst, um später das in der verdünnten salzsauren Lösung enthaltene Eisenoxyd mittelst Zink zu reduciren und mittelst Chamäleonlösung zu titriren. Ich will einige von seinen Analysen in tabellarischer Form hier anführen:

---

[1]) E. Bibra, Chemische Fragmente über die Leber und die Galle. Cit. nach Schmidt's Jahrb. Bd. 65, 1880, p. 12.

[2]) Thénard, Die Zustände und Wirkung des Eisens. Würzburg 1887, p. 121. Gehlen's Journ. f. Chemie u. Pharm. Bd. 4. Cit. nach Scherpf.

[3]) Bizio, Schweiger's Journal Bd. 40, p. 121. Cit. nach Scherpf.

[4]) Enderlin, Ann. de Chemie Bd. 49. Ebenda.

[5]) H. Rose, Pharm. Centralbl. 1849. Cit. nach Goroup-Besanez, Lehrbuch d. phys. Chemie 1867, p. 474.

[6]) Osc. Jacobson, Bericht der deutschen chem. Gesellschaft 1871. Nach Scherpf.

[7]) C. Dietrich, Henneberg, Journ. f. d. Landwirthschaft. N. F. 1. Suppl. Nach Scherpf.

[8]) Bidder und C. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau, Leipzig 1852, p. 212. Ann. d. Chemie u. Pharm. Bd. 92.

[9]) A. Mayer, De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Inaug.-Diss. Dorpat 1850.

[10]) Hoppe-Seyler, Handbuch der phys.-chem. Analysen 1870.

[11]) Trifanowsky, Ueber die Zusammensetzung der menschlichen Galle. Pflüger's Archiv f. Phys. Bd. 9, 1874, p. 492.

[12]) Kunkel, Eisen- und Farbstoffausscheidungen in der Galle. Pflüger's Archiv f. Phys. Bd. 14, p. 353. Maly's Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie Bd. 6, 1876, p. 194.

[13]) Hamburger, Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschr. f. phys. Chemie von Hoppe-Seyler Bd. 4, p. 248. Maly's Jahresbericht Bd. 10, 1880, p. 333.

[14]) Glaevecke, Ueber subcutane Eiseninjectionen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17, 1883, p. 466.

[15]) Schellbach, Ueber die Function der Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1850.

[16]) P. A. Young, Beziehung zwischen dem Eisen in der Galle und dem Blutfarbstoff. Journ. of anatomy and physiol. by Humphry and Turner Bd. 5, p. 158. Maly's Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie Bd. 1. 1871, p. 220.

Hundegalle.

Ueberhaupt verarbeitete Gallenmenge in ccm	Absolute Eisenmenge in mg	Relative Eisenmenge in 100 ccm Galle, in mg
11,54	1,6	16,0

Menschengalle.

Ueberhaupt verarbeitete Gallenmenge in ccm	Absolute Eisenmenge in mg	Relative Eisenmenge in 100 ccm Galle, in mg
34,71	1,7	4,9
28,36	1,55	5,4
23,05	2,35	10,2
39,32	1,55	3,9
35,98	1,55	4,3
36,46	2,52	6,9

Nach diesem Autor schwankt also die Eisenmenge in 100 ccm Menschengalle sehr beträchtlich, nämlich zwischen 3,9 und 10,2 mg, ja noch stärker.

Bei Hoppe-Seyler ist als Eisenzahl für 100 ccm Menschengalle 6 mg, für Hundegalle 6,3—7,8 mg angegeben. Nach anderen von demselben Experimentator stammenden Analysen sollen in 100 ccm Menschengalle 16,6 mg phosphorsaures Eisen (4,46 mg Fe enthaltend), in 100 ccm aus der Gallenblase entnommener Hundegalle 17 mg phosphorsaures Eisen = 6,3 mg Fe und endlich in 100 ccm frisch secernirter Hundegalle 21 mg phosphorsaures Eisen (= 7,79 mg Fe) enthalten sein.

Andererseits konnte Frerichs[1]) in 1000 ccm Menschengalle Eisen nur qualitativ nachweisen, ebenso wie Jacobson[2]) und Ranke[3]) in 100 ccm aus einer Gallenfistel entnommener Menschengalle nur Spuren von Eisenoxyd bestimmen konnten.

Trifanowsky[4]) fand in 100 ccm Menschengalle einmal 2,674 g Mucin plus phosphorsaures Eisen, die verascht 119 mg unverbrennlichen Rückstand gaben, das andere Mal 1,311 g derselben Verbindung, die nach dem Glühen 13 mg Asche lieferten, welch letztere wahrscheinlich hauptsächlich eine Eisenverbindung darstellte.

Auf die Angabe Ranke's gestützt, dass auf 1 kg Mensch 13,52 ccm Galle während 24 Stunden secernirt werden, und auf die von Hoppe-Seyler und Trifanowsky angegebene Zahl 0,0048 % für den Eisengehalt der Galle hin berechnet Scherpf für einen 64 Kilo schweren Mann die Eisenmenge in der während 24 Stunden ausgeschiedenen Galle auf 42,8 mg Fe.

---

[1]) Frerichs, Goroup-Besanez, Ann. de Chemie Bd. **110**, p. 86 und Handbuch der Physiologie, herausg. von Hermann, Bd. **5**, Theil 2, 1882, p. 169.

[2]) Jacobson, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. **6**, 1873, p. 1026.

[3]) Ranke, Maly's Jahresber. Bd. 1, 1871, p. 217.

[4]) Trifanowsky, Ueber die Zusammensetzung der menschlichen Galle. Pflüger's Archiv Bd. **9**, 1874, p. 492. Ref. in Maly's Jahresber. Bd. **4**.

Nach Kunkel[1]), der das Eisen theils durch Wägung als phosphorsaures Eisenoxyd, theils durch Titrirung mittelst Chamäleonlösung und Wägung als Oxyd bestimmte, schwankt die tägliche Eisenausscheidung durch die Galle für einen Hund von 4 kg von 4 bis 6 mg Fe, d. h. auf 1 kg Körpergewicht und Tag kommen 1,0—1,5 mg Eisen. Für 100 ccm Galle, die von einem Hunde mit vollständiger Gallenfistel gesammelt wurden, werden von diesem Autor durchschnittlich 6 mg Fe oder 8,6 mg F^2O^3 pro 24 Stunden angegeben.

Hamburger[2]) untersuchte die Galle vor und nach Eisenfütterung bei zwei Hunden mit permanenten Gallenfisteln, um zu ermitteln, wieviel von dem gereichten Eisen etwa im Organismus Aufnahme fände, und ob ein Theil nicht vielleicht durch die Galle ausgeschieden würde. Es zeigte sich jedoch, wie ich voraus bemerken will, gar kein Einfluss des eingegebenen Eisens auf den Eisengehalt der Galle. Bei einer Fütterung mit 200—400 g Pferdefleisch, entsprechend einem Eisengehalt von 10 bis 20 mg Fe, schied ein 6,2 kg schwerer Hund täglich 0,47—0,68 mg Fe durch die Galle aus. Es kam pro Tag und Kilo ungefähr 0,09 mg Fe zur Ausscheidung. Nach innerlichen Eingaben von 35,5 mg Eisen in Form von Eisenvitriollösung erlitt der Eisengehalt der Galle keine wesentliche Aenderung. Ein zweiter Hund wog 7 kg und bekam 300 bis 500 g Pferdefleisch, entsprechend 15 bis 25 mg Eisen, und in der 24stündigen Galle fand Hamburger 0,74—0,82 mg Fe. Nach innerlicher Eingabe von 16—35,5 mg Eisen in Form von Eisenvitriollösung kam unser Autor auch bei diesem zweiten Hunde zu der Ansicht, dass die Galle nur wenig Eisen nach aussen befördert und dass sie sich nicht in merklicher Weise an der Ausscheidung arzneilich zugeführter Eisensalze betheiligt, selbst wenn dieselben so ätzend wirken wie der Eisenvitriol es thut. Diese Schlüsse zieht Hamburger aus folgenden 15 Experimenten, die ich in tabellarischer Form wiedergebe.

Tag	Hund von 6,2 kg Gewicht			
	schied aus		nahm Eisen auf	
	Galle in ccm	Eisen in mg	Fleisch in mg	Eisensalz in mg
1.	102,0	0,47	10	—
2.	80,9	0,68	10	—
3.	71,4	0,68	10	—
4.	71,2	0,63	10	16,75
5.	63,6	0,53	10	33,5
6.	58,9	0,53	10	—
7.	57,8	0,53	10	—
8.	50,3	0,61	10	—
9.	45,4	0,63	20	—

[1]) Kunkel, l. c. p. 52.

[2]) Hamburger, Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschrift f. phys. Chemie Bd. 4, 1880, p. 248.

Tag	Hund von 7 kg Gewicht			
	schied aus		nahm Eisen auf	
	Galle in ccm	Eisen in mg	Fleisch in mg	Eisensalz in mg
1.	130,3	0,82	25	—
2.	226,1	1,21	25	—
3.	208,9	1,5	25	35,5
4.	157,3	0,87	17,5	35,5
5.	178,5	0,79	17,5	35,5
6.	144,0	0,74	6,25	16,75

Weiter erschienen in der Litteratur einige Abhandlungen, speciell über Eisenausscheidung durch die Galle, von Ivo Novi [1]) und Dastre [2]).

Ivo Novi fand, dass die Galle eine quantitativ sicher bestimmbare Menge von Eisen enthält, die sich aber je nach der Art und der Zeit der Fütterung und je nach der Schnelligkeit der Gallensecretion ändert.

Die von ihm gefundene Eisenmenge für 100 ccm Galle schwankt für einen Hund zwischen 2,1 und 4,5 mg. In einer Stunde der stärksten Secretion eliminirt ein Hund von 22 kg nach einer Brodmahlzeit circa 0,35 mg Fe, d. h. 0,016 mg pro Stunde und Kilo Körpergewicht. In einer Stunde der schwächsten Secretion nach derselben Fütterung kommt in der Galle nur 0,25 mg Eisen, d. h. 0,011 mg pro Stunde und Kilo Lebendgewicht zur Ausscheidung. Eine Stunde der grössten Gallensecrction nach gemischter Kost, die aus Fleisch, Brod und Milch bestand, giebt 0,45 mg, d. h. 0,02 mg Fe pro Stunde und Kilo Körpergewicht, und endlich während einer Stunde der kleinsten Secretion nach gemischter Kost wird in der Galle 0,32 mg Fe, d. h. 0,014 mg Fe auf ein Kilo Körpergewicht ausgeschieden.

Nach reiner Fleischkost giebt ein 25 kg schwerer Hund in einer Stunde der kleinsten Secretion durchschnittlich 0,53 mg Eisen, d. h. 0,022 mg pro Stunde und Kilo Körpergewicht und nach derselben Fütterung in einer Stunde der grössten Gallensecretion findet man in derselben 0,8 mg, oder 0,032 mg Fe pro Stunde und Kilo Körpergewicht. Nimmt man das arithmetische Mittel aus den Zahlen 0,016, 0,011, 0,014, 0,02, 0,032 und multiplicirt es mit 24, so findet man annähernd, wieviel Eisen auf 1 Kilo Körpergewicht während 24 Stunden ohne Rücksicht auf die Kost durch die Galle eliminirt wird. Diese Zahl ist 0,384 mg Fe. Die Galle, die eine gewisse Zeit (24 h) in der Gallenblase gewesen ist, soll nach Ivo Novi doppelt so viel Eisen als normal enthalten. Aus der folgenden Tabelle

[1]) Ivo Novi, Il ferro nella bile. Annali di chimica e di farmacologia Bd. 9 [Serie 5], 1890, p. 3. — Memor. della R. Acad. die scienze dell' Instit. die Bologna Bd. 9 [Serie 4], 1888. Il Morgagni part. 31, II. Nr. 37, p. 460.

[2]) Dastre, De l'élimination du fer par la bile. Archives de Physiologie normale et pathologique Bd. 8 [Serie 5], Nr. 1, 1891, p. 140.

ist ersichtlich, wie der italienische Experimentator seine Versuche anordnete.

Zeit	Fütterung	Galle in ccm	Dauer der Gallen-secretion	Mittlere Secretions-menge	Fe in 100 ccm Galle in mg	Durch-schnitts-zahl d. in 1 Stunde ausge-schiede-nen Fe
20. XII. 1887	gemischt	30,00	2 h. 30 m.	12,0		
21. XII. 1887	„	31,00	2 h. 15 m.	13,8	3,5	0,45
22. XII. 1887	„	33,30	2 h. 30 m.	13,3		
11. I. 1888	Fleisch	60,02	2 h. 25 m.	24,9	2,3	0,55
20. I. 1888	„	58,70	2 h. 30 m.	23,48		
5. II. 1888	„	59,25	2 h. 30 m.	25,4	3,0	0,8
19. III. 1888	Brod	29,69	3 h. 35 m.	8,2	3,18	0,26
19. IV. 1888	„	29,45	4 h.	8,0	4,51	0,36

Gegen diese Angaben hat Dastre[1]) mit Recht die Meinung ausgesprochen, dass diese Experimente nicht unter physiologischen Verhältnissen ausgeführt wurden, und dass in der Galle Blut und viel Schleim beigemengt sein könnten, aus dem Grunde, weil die Ivo Novi'sche Methode der Gallensammlung für das Thier nicht schonend genug gewesen sei. Ich glaube, dass so kleine Gallenmengen (30,0 bis 60,0 ccm), welche Ivo Novi zu seinen Analysen benutzte, kaum eine präcise Ausführung der Eisenbestimmung gestatten, da sie den Untersuchungsfehler beträchtlich vergrössern. Ausserdem führte derselbe Autor die Reduction mittelst schwefliger Säure aus, die sich nicht vollständig durch CO^2 entfernen lässt. Diese Reductionsmethode, die auch Hamburger benutzt hat, ist deshalb zu verwerfen, weil schon sehr geringe Mengen zurückgebliebener schwefliger Säure einen Fehler bedingen, worauf schon vorher Jacobj[2]) aufmerksam gemacht hat.

In der Abhandlung de l'élimination du fer par la bile macht Dastre[3]) die Eisenausscheidung durch die Galle unter normalen Verhältnissen zum Gegenstand seiner Forschung.

Ein starker Hund von 25 kg Körpergewicht, dem er nach einer von ihm selbst erfundenen, sehr sinnreichen Methode eine Gallenblasenfistel anlegte, diente als Versuchsobject. Um unter möglichst physiologischen Bedingungen zu arbeiten, benutzte Dastre für seine Analysen grössere, im Laufe von 24 Stunden aufgesammelte Gallenmengen, die zwischen 207 und 307 ccm schwankten. Die in 24 Stunden durch die Galle ausgeschiedene Eisenmenge beträgt nach ihm durchschnittlich für das ganze Thier 2,34 mg, oder 0,09 mg pro Tag und Kilo Körpergewicht, während ich bei unter denselben Bedingungen angestellten Versuchen an einem Hunde von 20,5 kg nur 0,76 mg, für das ganze Thier, d. h. 0,038 pro 24 Stunden und Kilo Körpergewicht, fand.

[1]) l. c. p. 55.

[2]) Jacobj, Ueber die Eisenausscheidung aus dem Thierkörper nach subcutaner und intravenöser Injection. Inaug.-Diss. Strassburg 1887.

[3]) l. c. p. 55.

Die Zahlen sind meiner Meinung nach bei Dastre deswegen zu gross ausgefallen, weil der französische Forscher den Eisengehalt des Zinks nicht berücksichtigte und das Eisen in salzsaurer Lösung reducirte.

Ueberblickt man die sämmtlichen bisher angeführten Analysen, so ergiebt sich, dass diejenigen Autoren (Young, Hoppe-Seyler, Ivo Novi u. A.), welche nur auf die Gallenmenge aber nicht auf die Zeit, in welcher diese Gallenmenge abgesondert wurde, Rücksicht genommen haben, für uns hier wenig Werth haben. Ich stelle der Uebersicht halber die Angaben über den Eisengehalt in der normalen Menschen- und Hundegalle in tabellarischer Form zusammen, indem ich als Verhältnisszahlen von phosphorsaurem Eisenoxyd zu Eisen 1:0,371 nach Hoppe-Seyler[1]) annehme.

Menschengalle.

Gallenmenge in ccm	Eisen in mg	Autoren	Bemerkungen.
1000	Spuren	Frerichs	
100	Spuren	Jacobson & Ranke	
100	6,8	Young	Mittel aus 6 Analysen.
100	6,0	Hoppe-Seyler	
100	4,5	„	Als phosphorsaures Eisen bestimmt.
100	71,0	Trifanowsky	Aus phosphorsaurem Eisen + Mucin berechnet.
100	4,8	„	Aus phosphorsaurem Eisen + Mucin berechnet.

Hundegalle.

Secretionsdauer in Stunden	Fe in mg pro 1 kg Körpergewicht	Autoren	Bemerkungen.
24	1,0—1,5	Kunkel	Mittel aus 9 Analysen.
24	0,09	Hamburger	„ „ 9 „
24	0,14	„	„ „ 6 „
24	0,38	Ivo Novi	„ „ 18 „
24	0,09	Dastre	„ „ 26 „
24	0,038	Anselm	„ „ 13 „

B. Eigene Versuche.

a) Untersuchungsmethoden.

Als Versuchsobject diente mir derselbe kräftige, junge, 20,5 kg wiegende und mit einer completen permanenten Gallenfistel versehene Hund, an dem bereits Loewenton[2]) und Dombrowski[3]) ihre Ver-

[1]) Hoppe-Seyler, Handbuch der phys.-chem. Analyse 1883, p. 534.

[2]) A. Loewenton, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss einiger Abführmittel und Clysmata auf Secretion und Zusammensetzung der Galle etc. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

[3]) J. Dombrowski, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss einiger

suche durchgeführt haben, und für dessen Ueberlassung ich Herrn Dr. Stadelmann zu grösstem Danke verpflichtet bin. Das Thier erfreute sich während der ganzen Versuchsperiode eines vortrefflichen Befindens, zeigte einen sehr ausgesprochenen Appetit; nur einige Male schien es mir unwohl, was mir die Veranlassung gab, die Experimente für einige Zeit zu unterbrechen, da ich durchaus an einem ganz normalen Organismus arbeiten wollte.

Die Diät war eine constante, um eventuellen physiologischen Schwankungen in der Gallensecretion möglichst vorzubeugen und bestand immer aus 600 ccm Milch, 200 g Weissbrod, 800 g Fleisch, das sorgfältig von Knochen und Fettspuren befreit wurde und ausserdem nach Belieben Wasser, das, wie Müller [1]) und Nissen [2]) gezeigt haben, die Gallensecretion gar nicht beeinflusst. Von dieser Quantität wurde ihm je eine Hälfte um 7 Uhr Morgens und 8 Uhr Abends verabreicht. Vom Juli ab liess ich den Hund jeden Tag zum Unterschiede von meinen Vorgängern um 3 Uhr Nachmittags auf 5 Minuten spazieren führen, da ich fand, dass das Thier sich dann viel besser fühlte und sich ganz ruhig verhielt.

Der Hund in eine mit 4 Ausschnitten für die Extremitäten versehenen Matratze eingeschnallt, hing in halbstehender Lage unter einem galgenartigen, aus Holz construirten Apparat.

Ich möchte noch einmal darauf aufmerksam machen, dass ich nur dann die Versuche begann, wenn das Thier mir vollständig gesund und munter erschien, und dass jede entnommene Gallenportion spectroskopisch auf Blutfarbstoffe untersucht wurde. Die Galle wurde durch einen in der Fistel sich befindenden elastischen Katheder in ein kleines, am Leibe des Thieres befestigtes Kölbchen geleitet. Alle 4 Stunden wurde die abgeflossene Gallenquantität gemessen und mittelst des Vierordt'schen Spectroskops der Farbstoffgehalt bestimmt. Was die Ausführung der quantitativen Gallenfarbstoffbestimmung anbelangt, so glaube ich, um Wiederholung zu vermeiden, die Erörterung der Methode dieser Untersuchung übergehen zu können, da sie eine ausführliche Beschreibung in der Orginalarbeit von Vierordt [3]) und ausreichende Berücksichtigung in den Abhandlungen von Stadelmann [4]), Kunkel [5]), Vossius [6]), Nissen [7]), Gorodecki [8]) gefunden hat.

Abführmittel auf Secretion und Zusammensetzung der Galle, sowie deren Wirkung bei Gallenabwesenheit im Darme. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

1) O. Müller, Ueber den Einfluss einiger pharmakologischer Mittel auf Secretion und Zusammensetzung der Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1890.

2) W. Nissen, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Alkalien auf Secretion und Zusammensetzung der Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

3) Vierordt, Die Anwendung des Spectralapparates zur Bestimmung der Absorptionsspectra etc. Tübingen 1873.

4) Stadelmann, Weitere Beiträge zur Lehre vom Icterus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. **16**, p. 118, 221. — Stadelmann, Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Thierkörper. Ein Beitrag zur Lehre vom Icterus. Ibid. Bd. **14**, p. 231.

5) Kunkel, l. c. p. 52.

6) Vossius, Quantitative spectralanalytische Gallenfarbstoffbestimmungen. Inaug.-Diss. Giessen 1879.

7) Nissen, l. c. p. 58.

8) H. Gorodecki, Ueber den Einfluss des experimentell in den Körper eingeführten Hämoglobins auf Secretion und Zusammensetzung der Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1889.

Ich befolgte dieselben Kautelen und Handgriffe, wie sie namentlich der letzte Autor angiebt. Die mittelst Wasserluftpumpe rasch filtrirte Galle wurde vor dem rothen Spectralbezirk untersucht, welcher mit der Einstellung einer am Apparat befestigten und von Vierordt beschriebenen Alhidade auf den Theilstrich 9 correspondirte. Es wurde die von Gorodecki an demselben Vierordt'schen Spectralapparat eruirte Zahl 0,00139 des Absorptionscoëfficienten zu Grunde gelegt und die Berechnung wurde nur auf Bilirubin bezogen, da jeder andere Farbstoff nur in sehr minimalen Spuren in der Galle angetroffen wird, falls man nicht etwa rothe Farbstoffe (Senna) verfüttert. Nach der colorimetrischen Farbstoffmessung wurde jedes Mal die Galle sorgfältig gesammelt und in einer Platinschale zu weiteren Eisenanalysen eingedampft. Zur Fe-Bestimmung wurde immer eine 12stündige Gallenmenge verwendet. Es ist kaum nöthig zu erwähnen, dass alle für die Analysen benutzten Chemikalien und Gegenstände wie H^2SO^4, HCl, Soda (alle von Kahlbaum), „eisenfreie" Filter (von Schleicher und Schüll), und destillirtes Wasser auf Eisen geprüft wurden, und als vollständig eisenfrei sich erwiesen. Der Eisengehalt des Zinks wurde sorgfältig bestimmt und in Betracht gezogen. Ich befolgte bei Ausführung meiner Analysen die von meinem Collegen Damaskin[1]) ausgearbeitete Untersuchungsmethode, die hauptsächlich in folgenden Momenten bestand:

1) Das Eindampfen. Die innerhalb der ersten 4 Stunden des Tages aufgefangene Galle wird, nachdem in ihr der Farbstoff spectroskopisch bestimmt worden ist, in eine passende Platinschale gebracht, mit 5 ccm 10%iger Sodalösung vermischt und auf dem Wasserbade erhitzt. In dieselbe Schale kommen auch zwei andere Gallenportionen desselben Tages. Die Sodalösung wird nur der ersten Portion Galle zugesetzt. Man engt so lange auf dem Wasserbade ein, bis die Galle eine dunkelbraune trockene Consistenz annimmt, was für 100 ccm Hundegalle circa 5 bis 6 Stunden in Anspruch nimmt. Sobald diese Operation beendet ist, schreitet man zur Verkohlung der trockenen Galle.

2) Das Verkohlen. Die Platinschale mit der eingedampften Galle wird auch zum Verkohlen benutzt, das über einem Bunsen'schen Brenner vorgenommen wird. Das Verkohlen, das ich immer von der Peripherie der Schale aus vornahm, wurde so lange fortgesetzt, bis alle empyreumatischen Stoffe sich verflüchtigt hatten und bis die ganze Masse dunkel zu glühen anfing. Wie Damaskin gezeigt hat, ist es ohne Belang, ob man dabei die zu verkohlende Masse allmählich oder gleich zum starken Glühen bringt.

3) Das Ausziehen und Veraschen der Kohle. Auf die abgekühlte Kohle giesst man destillirtes Wasser und erhitzt so lange, bis die Flüssigkeit zu kochen anfängt. Man lässt nun die Kohle sich absetzen und giesst die darüber stehende Flüssigkeit durch ein eisenfreies Filter ab. Nachdem die feuchte Kohle mittelst eines Platinspatels zerrieben worden ist, wird sie wieder mit heissem Wasser ausgezogen. Man bringt darauf die Kohle auf dasselbe eisenfreie Filter, durch welches die Auszüge filtrirt sind. Mit Hülfe einer Wasserluftpumpe wird die Kohle beinahe ganz vom Wasser befreit und sammt dem Filter in einem passenden Platintiegel zum Veraschen gebracht. Ich machte die Erfahrung, dass die Platintiegel, wie bekannt, sehr wenig dabei leiden, da durch Zusatz von Soda die Gefahr der Entstehung von Phosphorplatin offenbar hier beinahe ganz beseitigt ist. Es ist rathsam, erst die Kohle langsam zu erhitzen, bis man zum starken Glühen derselben übergeht. Das 4—5stündige Veraschen der Gallenkohle ist beendet, wenn man etwas gelbweisse Asche nach dem Abkühlen findet. Die Asche wird alsdann mit HCl übergossen und eine halbe Stunde auf dem Wasserglase digerirt. Die auf diese Weise gewonnene salzsaure Lösung der gesammten Salze der Asche wird den bis zur beginnenden Krystallisation eingedampften Filtraten der Kohle zugesetzt,

[1]) l. c. p. 51.

wieder fast zur Trockne eingedampft und darauf mit concentrirter H^2SO^4 versetzt. Ich verfuhr manchmal in der Art, dass ich die mit HCl versetzte Asche so lange über dem Bunsen'schen Brenner erwärmte, bis die Lösung vollständig klar und die Platinwände ganz blank erschienen. Dann wurde ebenso wie vorhin mit H^2SO^4 in der Wärme die HCl ausgetrieben.

Die von Salzsäure befreite schwefelsaure Lösung wird aus der Platinschale in ein Reagensglas quantitativ übergeführt, abstehen gelassen und die klare Flüssigkeit in einen Kolben von 50 ccm Inhalt decantirt. Der aus verschiedenen Niederschlägen bestehende Rest des Reagensglases wird mit Wasser versetzt, filtrirt und so gut ausgewaschen, bis der Rückstand auf dem Filter keine Rhodanammoniumreaction auf Fe zeigt. Die im Kolben befindliche, nun sämmtliches Eisen enthaltende Lösung wird mit Zink reducirt.

4) Das Reduciren. Mit Recht hat Damaskin darauf aufmerksam gemacht, dass in Anbetracht der so geringen Mengen des Eisens, die in Ex- und Secreten des Organismus vorkommen, der Eisengehalt des Zinkes immer genau bestimmt werden muss, da sogar die sog. „eisenfreien" Sorten immer etwas eisenhaltig sind. Es wurde deshalb immer das reinste Zink geschmolzen, in Form von 1—2 g schweren Tropfen ins Wasser gegossen und nachher getrocknet. Circa 10 g des Zinks wurden sorgfältig abgewogen, in verdünnter H^2SO^4 gelöst und der Fe-Gehalt der Lösung titrimetrisch bestimmt.

Der zur Reduction benutzte Kolben von 50 ccm Inhalt wurde mit einem Gummipfropfen, welcher von zwei Glasröhren durchsetzt war, luftdicht verschlossen. Die eine der beiden Röhren diente zur Zuleitung von Kohlensäure aus einem Kipp'schen Kohlensäureapparat, die andere dagegen, durch einen Gummischlauch verlängert, leitete dieselbe in ein mit Wasser gefülltes Gefäss [1]). Durch diese Vorrichtung konnte die Luft nicht in das Innere des Kolbens gerathen. Die Luft wurde durch Oeffnen des Hahnes am Kipp'schen Apparat durch die Kohlensäure ausgetrieben, sobald die Reduction im Gange war. Zwischen dem Kohlensäureapparat und dem Kolben war ein Glasballon eingeschaltet, der mit ausgekochtem Wasser gefüllt war und dazu diente, den Kolben nach vollendeter Reduction durch Kohlensäure bis zur Marke zu füllen. Nach beendeter Reduction wurde der Kolben durchgeschüttelt, bis zur Zimmertemperatur abgekühlt und in zwei Portionen titrirt.

5) Das Titriren geschah mittelst des sehr sinnreichen und dabei sehr einfachen und bequemen, von Damaskin construirten „Schraubentitrirapparats" [2]). Der Titer wurde auf metallisches Eisen mit einer Stammflüssigkeit, die von einer jeden Reihe von Versuchen controllirt wurde, eingestellt. Es wurden immer 0,05 ccm = 1 Tropfen von der verbrauchten Chamäleonlösung abgezogen, da ungefähr so viel erforderlich war, um 5 ccm klarer Flüssigkeit zu tingiren und in ihr deutlich Rosafärbung wahrzunehmen.

Was die Darreichung der pharmakologischen Eisenpräparate anbelangt, so gab ich dieselben in etwas Fleisch ein, wo dies aber nicht ging, wurde eine Schlundsonde zu Hülfe genommen. Die subcutanen Injectionen wurden in üblicher Weise mittelst einer Pravaz'schen Spritze ausgeführt. Der Harn, den ich während jeder Arzneiapplication mehrmals prüfte, erwies sich stets normal und war frei von Eiweiss, Hämoglobin, und von anorganischem Eisen.

Ich gebe nun im Nachfolgenden die Ergebnisse meiner normalen Versuche, die ich erst, um die physiologischen Schwankungen der Galle, des Farbstoffes und der Eisenausscheidung festzustellen, anstellen musste.

---

[1]) Siehe Abbildung 4 in diesen Institutsarb. Bd. 7, 1891, p. 46.
[2]) Siehe Abbildung 5 ebenda, p. 47.

b) Versuchsreihe I.

Normalversuche.

21. VI. Tabelle 1.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	33,0	3,74	12,34	Galle enthält Schleimflocken und filtrirt schwer.
11— 3 h.	27,0	5,94	16,04	
3— 7 h.	30,0	6,39	19,17	
7— 7 h.	90,0		47,55	

Eisenanalyse. 90 ccm Galle werden verdampft, verascht etc.

Titre = 0,94757;
verbraucht 0,65—0,05 = 0,6 ccm,
entsprechend 0,5685 mg Fe.
Davon ist das Zn-Eisen abzuziehen:

Verbrauchtes Zn = 1,5 g,
enthaltend 0,201 mg Fe;
vorhanden in der Galle
0,5685—0,201 = **0,368** mg Fe.

In der 12stündigen Gallenmenge (90 ccm) waren also 0,368 mg Fe.

24. VI. Tabelle 2.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	40,5	5,91	23,94	Galle trübe.
11— 3 h.	35,0	5,75	20,12	
3— 7 h.	32,0	5,31	16,99	
7— 7 h.	107,5		61,05	

Eisenanalyse.

Titre: 1 ccm = 0,94757;
verbraucht 0,65—0,05 = 1 ccm,
entsprechend 0,5685 mg Fe.
Davon ist das Zn-Eisen abzuziehen:

Verbrauchtes Zn = 1,12 g,
enthaltend 0,147 mg Fe;
vorhanden in der Galle
0,5685—0,147 = **0,421** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,421 mg Fe mit 107 ccm Galle ausgeschieden.

26. VI. Tabelle 3.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	45,0	5,19	23,36	Von der zweiten Gallenportion ca. 8 ccm verschüttet, was bei der Berechnung in Betracht gezogen ist.
11— 3 h.	30,0	6,12	18,36	
3— 7 h.	35,0	6,36	22,26	
7— 7 h.	110,0		63,98	

Eisenanalyse. 110—118 ccm Galle werden verdampft, verascht etc.

Titre: 1 ccm = 0,94757;
verbraucht 0,6—0,005 = 0,55 ccm,
entsprechend 0,5211 mg Fe.
Davon ist das Zn-Eisen abzuziehen:

Verbrauchtes Zn = 1,13 g,
enthaltend 0,151 mg Fe;
in der Galle vorhanden
0,5211—0,151 = **0,369** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,369 mg Fe mit 110 ccm Galle ausgeschieden.

27. VI. Tabelle 4.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	34	6,39	21,73	Galle goldgelb, klar.
11— 3 h.	25	6,82	17,05	
4— 7 h.	34	8,13	27,64	
7— 7 h.	93		66,42	

Eisenanalyse.

Titre: 1 ccm = 0,94757;
verbraucht 0,65—0,05 = 0,6 ccm,
entsprechend 0,5686 mg Fe.
Davon ist das Zn-Eisen abzuziehen:

Verbrauchtes Zn = 1,35 g,
enthaltend 0,201 mg Fe;
in der Galle vorhanden
0,5685—0,201 = **0,368** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,368 mg Fe mit 93 ccm Galle ausgeschieden.

28. VI. Tabelle 5.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	40	7,73	30,92	Galle klar und filtrirt schwer.
11— 3 h.	22	5,94	13,06	
3— 7 h.	26	6,78	17,63	
7— 7 h.	88		60,61	

Eisenanalyse. 88 ccm Galle werden verdampft, verascht etc.

Titre: 1 ccm = 0,94757;
verbraucht 0,65—0,05 = 0,6 ccm,
entsprechend 0,5685 mg Fe.
Davon ist das Zn-Eisen abzuziehen:

Verbrauchtes Zn = 1,2 g,
enthaltend 0,161 mg Fe;
in der Galle vorhanden
0,5685—0,161 = **0,408** mg Fe.

Binnen 10 Stunden waren also 0,408 mg Fe mit 88 ccm Galle ausgeschieden.

29. VI. Tabelle 6.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	38	6,21	23,60	
11— 3 h.	36	6,17	22,21	
3— 7 h.	25	5,39	13,46	
7— 7 h.	99		59,27	

Eisenanalyse. 99 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben **0,377** mg Fe.

1. VII. Tabelle 7.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰	in mg	
7—11 h.	50	5,97	29,85	
11— 3 h.	22	4,65	10,23	
3— 7 h.	37	6,23	23,05	
7— 7 h.	109		63,13	

Eisenanalyse. 109 ccm Galle werden verdampft etc.

Kurz vor dem Titriren ist von der reducirten Flüssigkeit 1,5 ccm verschüttet worden, so dass nur 48,5 ccm zur Titration kamen. Die betreffende Eisenmenge (für 48,5 ccm) ist:

Titre = 0,94757; | 1,6 g Zn enthalten 0,214 mg Fe
verbraucht 0,65—0,05 = 0,6 ccm |

$x = 0,5685 - Zn = 0,3541$ mg Fe.

Die ganze Eisenmenge wird nach folgender Berechnung gefunden:

48,5 . . . 0,3541
50,5 . . . x,

$$x = \frac{0,3541 \cdot 50}{48,5} = \mathbf{0,365} \text{ mg Fe.}$$

Binnen 12 Stunden waren also 0,365 mg Fe mit 109 ccm Galle ausgeschieden.

2. VII. Tabelle 8.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰	in mg	
7—11 h.	31	6,23	19,31	
11— 3 h.	28	5,38	15,06	
3— 7 h.	21	9,53	20,01	Galle dunkel verfärbt.
7— 7 h.	80		54,38	

Eisenanalyse. 80 ccm Galle eingedampft, verkohlt, verascht etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben **0,418** mg Fe. Soviel war also binnen 12 Stunden ausgeschieden worden.

3. VII. Tabelle 9.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰	in mg	
7—11 h.	26,5	6,33	16,77	
11— 3 h.	26,5	6,27	16,62	
3— 7 h.	35,0	6,84	23,94	
7— 7 h.	88,0		57,33	

Eisenanalyse. 88 ccm Galle eingedampft, verascht etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben **0,388** mg Fe. Soviel war also binnen 12 Stunden ausgeschieden worden.

Um den Einfluss geringer Abweichungen in der Fütterung und der Zeit der Gallenaufsammlung zu eruiren, wurden noch vier Versuche gemacht. Ich fand ebenso wie Loewenton [1]) und Gorodecki [2]), dass Fütterung nur mit Fleisch, statt mit Fleisch und Brod, die Gallensecretion nicht beeinflusst. Ich fand weiter, dass die Fütterung auch die Eisenausscheidung nicht beeinflusst. Auch Einspannen des Thieres über Nacht in den Apparat, den es für gewöhnlich Abends verliess, hatte keinen Einfluss auf die Fe-Menge der Galle.

4. VII. Tabelle 10.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	47	5,73	26,93	Der Hund bekommt nur 800 g Fleisch und Wasser nach Belieben.
11— 3 h.	43	5,12	22,02	
3— 7 h.	38	4,16	15,80	
7— 7 h.	128		64,75	

Eisenanalyse. 128 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben **0,408** mg Fe pro 12 Stunden.

2. VII. Tabelle 11.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	30	5,50	16,50	Das Versuchsobject bekam 800 g Fleisch; Wasser aber nach Belieben.
11— 3 h.	30	5,44	16,32	
3— 7 h.	34	7,37	25,06	
7— 7 h.	94		57,88	

Eisenanalyse. 94 ccm Galle werden verascht und titrirt. Die Eisenmenge beträgt **0,369** mg Fe pro 12 Stunden.

6. VII. Nacht. Tabelle 12.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	43	6,12	26,31	Das Versuchsobject bekam am Tage seine gewöhnliche Ration.
11— 3 h.	44	4,97	21,87	
3— 7 h.	39	4,44	21,86	
7— 7 h.	126		70,04	

Eisenanalyse. In 126 ccm Galle waren **0,325** mg Fe enthalten. So viel Eisen war also pro 12 Stunden mit der Galle ausgeschieden worden.

[1]) l. c. p. 57.
[2]) l. c. p. 58.

7. VII. Nacht. Tabelle 13.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in $^0/_{000}$	in mg	
7—11 h.	37,0	5,73	21,20	Der Hund verzehrte am Tage seine gewöhnliche Ration.
11— 3 h.	36,0	5,41	19,48	
3— 7 h.	31,0	5,28	16,37	
7— 7 h.	104,0		57,05	

Eisenanalyse. 104 ccm Galle ergaben **0,360** mg Fe. So viel Eisen war also pro 12 Stunden mit der Galle ausgeschieden worden.

Aus diesen Tabellen ist ersichtlich, dass die Menge der Galle und ihres Farbstoffes immer gewisse Schwankungen aufweist: Das Maximum der Gallenmenge betrug den 4. VII. 128 ccm und das Minimum war den 2. VII. 80 ccm. Das Maximum und Minimum des Farbstoffes war den 21. VI. 47,55 mg und den 27. VI. 66,42 mg. Die Durchschnittszahl des Farbstoffes beträgt 59,87 mg und die der Gallenmenge 102 ccm. Welcher Umstand diese Schwankungen hervorrief oder beeinflusste, konnte ich nicht eruiren.

An meinen Versuchen bemerkte ich, dass gewöhnlich mit dem Sinken der Gallenmenge eine Verminderung des Farbstoffgehaltes verbunden ist, und zwar erfolgt diese entweder an demselben Tage oder der Gallenfarbstoffgehalt vermindert sich erst am nächsten Tage. So habe ich die Gallenmengenminima für den

21. VI. 28. 2. VII. 5. VII. 7. VII. mit
90 88 80 94 104 ccm Galle

notirt, und die entsprechende Gallenfarbstoffminima fielen auf den

21. VI. 29. 2. VII. 5. VII. 7. VII. mit einem Gehalt
von 47,55 59,27 54,38 57,88 57,05 mg an Gallenfarbstoff.

Diese Wechselbeziehung kann man auch bei Nissen [1]), Gorodecki [2]) und besonders bei Müller [3]) und Dombrowski [4]) verfolgen, während man bei Mandelstamm [5]) und Loewenton [6]) davon allerdings nichts bemerken kann.

Meine gefundenen Mittelzahlen (13. VI. bis 7. VII. 91, bei 20,5 kg Gewicht des Hundes) der Gallensecretion:

102 ccm Galle mit 59,87 mg Farbstoff

wie auch die von Dombrowski (19. III. bis 20. V. 91, bei 20,8 kg Gewicht des Hundes):

100,7 ccm Galle mit 64,1 mg Farbstoff,

und von Loewenton (29. XI. 90 bis 3. III. 90, bei 20,5 kg Gewicht des Hundes):

91,0 ccm Galle mit 67,58 mg Farbstoff

---

1) l. c. p. 58.
2) l. c. p. 58.
3) l. c. p. 58.
4) l. c. p. 57.
5) E. Mandelstamm, Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf Secretion und Zusammensetzung der Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1890.
6) l. c. p. 57.

für einen und denselben Hund eruirten Normalzahlen beweisen, dass das Versuchsobject nicht etwa zu weiteren Versuchen durch die lange Dauer der Gallenentziehung untauglich geworden ist, da diese Zahlen ziemlich übereinstimmen.

Aus diesen 3 Versuchsreihen berechnete ich die Gesammtdurchschnittszahl eines Hundes von rund 20 kg Gewicht pro 12 Stunden, um sie im Folgenden zu Grunde zu legen:

97,97 ccm Galle mit **63,85** mg Farbstoff.

Dividiren wir diese beiden Werthe durch 12×20, so erhalten wir als Durchschnittszahl pro 1 Stunde und 1 kg Hund:

0,408 ccm Galle mit **0,266** mg Farbstoff.

Gehen wir nun zur Betrachtung der Werthe des Eisens in der Galle über. Die von mir in der 12stündigen Gallenmenge bei 13 Versuchen gefundenen Eisenmengen in Milligramm ausgedrückt sind:

den	21. VI.	24.	26.	27.	28.	29.	1. VII.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
mg Fe	0,37	0,42	0,37	0,37	0,40	0,38	0,37	0,42	0,39	0,41	0,37	0,33	0,36

Wie aus diesen Zahlen ersichtlich ist, bleibt die ausgeschiedene Eisenmenge beinahe constant, da die Zahlendifferenzen in den Grenzen des Untersuchungsfehlers liegen. Die berechnete Durchschnittszahl des Eisens beträgt **0,38** mg Fe pro 12 Stunden und 20,5 kg Körpergewicht, d. h. 0,019 mg Fe pro 12 Stunden und 1 kg Lebendgewicht, während bei Dastre [1]), wie ich schon früher erwähnte, die Zahl 2,35mal höher ausgefallen ist, nämlich 2,34 mg Fe auf 25 Kilo oder 0,09 mg Fe pro 24 Stunden und 1 kg Körpergewicht. Pro 1 Stunde und 1 kg Hund berechnet sich die Eisenausscheidung in der Galle auf **0,0016** mg Fe. Die von einem Menschen von 60 kg Gewicht pro 24 Stunden in der Galle ausgeschiedene Eisenmenge würde sich danach — natürlich vorausgesetzt, dass Mensch und Hund sich analog verhalten — auf 2,3 mg Fe berechnen.

Ich möchte hier noch auf die Analogie der Angaben über das Eisen in der Galle mit den Angaben über das Harneisen aufmerksam machen. Vergleicht man nämlich die von verschiedenen Autoren gefundenen Eisenwerthe im Harne in chronologischer Reihenfolge, so findet man, dass die Zahlen sich von Autor zu Autor successive verkleinern. Während Viale [2]) und Latini durchschnittlich 56 mg Fe in der 24stündigen Harnmenge gefunden haben, geben Hamburger [3]) und Müller [4]) für die normalen Tagesschwankungen die Zahlen 7—14 mg Fe an. Walter [5]) findet nur 9,5 mg Fe und Gottlieb [6]) sogar nur 2,95 mg. Endlich haben Damaskin [7]), Kumberg [8]) und

---

[1]) l. c. p. 55.

[2]) Viale & Latini, Ueber das Vorhandensein von Eisen im normalen Harne und im Schweisse. Schmidt's Jahrbücher Bd. 187, 1885, p. 153.

[3]) Hamburger, Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie von Hoppe-Seyler Bd. 2, 1878—79, p. 192.

[4]) C. F. Müller, Ueber Vorkommen von Eisen im Harn bei verschiedenen Krankheiten und nach Zufuhr von Eisenpräparaten. Inaug.-Diss. Erlangen 1882.

[5]) Walter, Zur Frage über die Aufnahme von Eisenpräparaten bei gesunden Menschen. Wratsch 1887. (Russisch.)

[6]) Gottlieb, Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 25, 1890, p. 130.

[7]) Damaskin, diese Institutsarb. Bd. 7, p. 40.

[8]) Kumberg, ibid. p. 69.

Uebersichtstabelle der Versuchsreihe I.

Eigene Normalversuche.

										800 g Fleisch	800 g Fleisch	Nacht	Nacht	Durchschnittszahl	Maximum	Minimum
Datum		21. VI.	24.	26.	27.	28.	29.	1. VII.	2.	3.	4.	5.	6.	7.			
In 12 Stunden	Gallenmenge in ccm	90,0	107,5	110,0	93,0	88,0	99,0	109,0	80,0	88,0	128,0	94,0	126,0	104	**101,27**	128,0	80,0
	Farbstoff in mg	47,55	61,05	63,98	66,42	60,61	59,27	63,13	54,38	57,33	64,75	57,88	70,04	57,05	**59,72**	64,91	47,55
	Eisengehalt der Galle in mg	0,368	0,421	0,369	0,368	0,408	0,377	0,365	0,418	0,388	0,408	0,369	0,325	0,36	**0,38**	0,421	0,32
Nr. der Tabellen		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13			
Gewicht des Hundes in kg		20,5					20,7				20,4				20,53		

Busch [1]) die täglich ausgeschiedene Eisenharnmenge der Menschen im Mittel auf nur 1 mg Fe auf Grund ihrer Analysen angeben müssen. Dieselbe allmähliche Verkleinerung der Angaben findet man also auch bei den Analysen des Eisengehaltes der Galle, was aus der Tabelle auf der Seite 57 ersichtlich ist. Nach meiner oben angestellten Berechnung scheidet also der Normalmensch pro Tag in der Galle doppelt so viel Eisen aus als im Harn.

Vorstehende Tabella tabellarum enthält das Ergebniss der 13 einzelnen oben aufgeführten Tabellen pro je 12 Stunden. Die oben mitberücksichtigten Versuche von Mandelstamm, Dombrowski etc. sind hierbei natürlich nicht mitberücksichtigt.

II. Ueber die Eisenausscheidung des Hundes bei Eisenzufuhr.

A. Uebersicht der einschlägigen Litteratur.

Was die Frage anbelangt, wie sich das Eisen in der Galle bei künstlicher Eisenzufuhr verhält, so existiren bei einzelnen Forschern Angaben, welche sich vollständig widersprechen. So behauptete noch 1875 Dietl [2]), dass das medicamentöse Eisen schliesslich wieder in den Darmtractus durch die Galle gelange, und dass also die Leber das Organ für die Eisenausscheidung sei. Falk [3]) und Lehmann [4]) sprachen ebenfalls die Ansicht aus, dass das Eisen hauptsächlich durch die Leber secernirt werde, weil man es besonders in der Galle finde. A. Mayer [5]) und Quevenne [6]) glauben gleichfalls durch ihre Versuche den Nachweis geliefert zu haben, dass das innerlich verabreichte Metall nach aussen durch die Galle abgeführt werde. Weiter berichtet Marcett [7]), dass er bei einem sog. Eisenfresser mittelst eines Magnets aus der Galle kleine Eisenpartikelchen habe direct anziehen können. Nach der Injection von Eisenvitriol in die Schenkelvene eines Hundes überzeugten sich Volpini [8]) und Cl. Papi [9]) von der Anwesenheit von Eisenoxyd in der Galle und schliessen daraus auf

---

[1]) Busch, ibid. p. 85.

[2]) M. J. Dietl, Experimentelle Studien über die Ausscheidung des Eisens. Sitzungsber. d. Königl. Akad. d. Wiss. Bd. 71, Abth. III (Wien 1875), p. 420.

[3]) Falk, Die Zustände und Wirkung des Eisens (Würzburg 1877), p. 123. Citirt nach Scherpf.

[4]) Lehmann, Bericht d. k. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig. Jg. 1850. Citirt nach Scherpf.

[5]) Quevenne, Mémoire sur l'action physiologique et thérapeutique de ferrugineux. Archives de phys. etc. p. Bouchardat Bd. 2, 1854, p. 182.

[6]) Mayer, De ratione, qua ferrum mutatur in corpore. Inaug.-Diss. Dorpat 1850.

[7]) Marcett, Med. ch. transact. vol. 12. Citirt nach Scherpf.

[8]) Volpini, Schmidt's Jahrb. Bd. 120, 1865, p. 8.

[9]) Cl. Papi, Ueber die Wirkung der Eisenmittel auf den thierischen Organismus. Gaz. lomb. 8, 1865. Citirt nach Scherpf.

eine infolge der Eisenzufuhr erhöhte Eisenabsonderung durch die Leber. Das Eisen der Galle stammt nach Cl. Bernard [1]), welcher Kaninchen milchsaures Eisenoxyd und Blutlaugensalz in verschiedene Venen einspritzte und ebenfalls vermehrte Ausscheidung durch die Galle wahrnahm, aus den Arterien der Leber. Auch Bouchardat [2]) bemerkte eine erhöhte Eisenelimination durch die Galle nach innerlicher Eingabe von Eisen. Nach einer eigenartigen Ansicht von Lussana [3]) soll ein „intermediärer" Eisenkreislauf zwischen Darm, Leber, Galle und Darm bestehen und es sollen nur sehr minimale Eisenmengen in den grossen Kreislauf gelangen. Das ganze durch den Magendarmtractus resorbirte Eisen wurde durch die Leber secernirt, um wieder von der Darmschleimhaut aufgenommen zu werden etc. Bei seinen Studien über subcutane Eiseninjectionen beobachtete Glaevecke [4]) zu gleicher Zeit die Eisenausscheidung durch die Galle und fand nach hypodermatischen Eiseneinspritzungen eine erhöhte Eisenmenge in derselben, hauptsächlich in oxydischer Form; übrigens giebt er zu, dass die Hauptmenge des Eisens durch die Niere ausgeschieden wird. Zum Unterschiede von anderen Metallen soll sich nach Wichert [5]) das Eisen nur durch die Leber, als taurochol- und glykocholsaures Natrondoppelsalz ausscheiden. Dass der Leber eine specifische Beziehung zum Eisen und vielleicht zur Eisenausscheidung unbedingt zugeschrieben werden müsse, versucht Zaleski [6]) auf folgende Weise zu beweisen. Durch zahlreiche chemische Analysen gelang es ihm nachzuweisen, dass die Leber ziemlich grosse Mengen von organischen Eisenverbindungen enthält. Weitere Untersuchungen mit der Einspritzung von Ferrum natrotartaricum ins Blut, welche bei einem von zwei gleich grossen Hunden desselben Wurfes vorgenommen wurden, zeigten, dass die Leber des Thieres, welchem injicirt worden war, doppelt so viel Eisen enthielt, als die desjenigen, dem nichts injicirt worden war, eine Angabe, die, wie wir sehen werden, später von Gottlieb bestätigt worden ist. Im Darmtractus dagegen fanden sich bei beiden Thieren die gleichen Eisenmengen. Nach Glaevecke's [7]) Angaben soll nach 4 bis 6 Stunden nach der Injection eine Vermehrung des Eisengehaltes der Galle eintreten, und es soll für die Ausscheidung durch die Galle ganz gleich sein, ob ein Ferro- oder ein Ferrisalz einverleibt wurde, da das Eisen als Oxyd und nur in Spuren als Oxydul ausgeschieden werde. Nach Cervello [8]) erscheint das Eisen in der

---

1) Cl. Bernard, Archiv général de médic. Janv. 1873.
2) Bouchardat, Compt. rend. T. **75**. Citirt nach Scherpf.
3) Lussana, Lo Sperimentale Bd. **30**, Oct. 1872. Citirt nach Scherpf.
4) Glaevecke, Ueber subcutane Eiseninjectionen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **17**, 1883, p. 466.
5) E. Wichert, Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1881.
6) St. Zaleski, Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper und zur Frage über die Menge dieses Metalles bei hungernden Thieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **23**, 1887, p. 317. Derselbe, Studien über die Leber. Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. **10**, 1886, p. 12. Beide Arbeiten wurden im pharmakologischen Institute zu Dorpat ausgeführt.
7) Glaevecke, Ueber die Ausscheidung und Vertheilung des Eisens im thierischen Organismus. Inaug.-Diss. Kiel 1883.
8) Cervello, Virchow-Hirsch's Jahresb. 1885, **2**, p. 676.

Galle, gleichgültig als was es eingespritzt wurde, theils als Oxyd, theils als Oxydul.

Prevost [1]) und Binet studirten den Einfluss verschiedener Arzneien auf die Secretion der Galle. Die Experimente machten sie so, dass alle 5—10 Minuten mittelst eines Katheters der completen Gallenblasenfistel Galle entnommon, und darauf letztere gemessen und untersucht wurde, ob nicht die eingegebenen Arzneien in die Galle übergetreten wären. Einem Hunde von 7 kg Gewicht wurden innerlich 3 Tage lang Dosen zu 0,01 und 0,02 von Ferrum citricum ammoniatum eingegeben. Danach fand eine kleine Verminderung der Gallenmenge statt, die aber nur einen Tag anhielt. Die während dreier Tage aufgefangene Galle, im Ganzen 40 ccm, wurde gesammelt, verdampft, verascht und auf Eisengehalt mittelst colorimetrischer Methode geprüft. Es ergab sich, dass in der angeführten Quantität Galle ungefähr 0,07 mg Eisen waren, d. h. auf 100 ccm Galle waren 0,42 mg Fe enthalten. Dieser Eisengehalt der Galle soll nach Prevost und Binet durch Uebergang des eingeführten Eisens in die Galle zu erklären sein, was ich jedoch bestreiten möchte. In Anbetracht der Thatsache nämlich, dass alle Autoren darin übereinstimmen, dass die Galle stets eisenhaltig ist, und da alle bis jetzt gemachten Analysen über Eisengehalt der Galle zeigen, dass die Galle auf 100 ccm schon ohne Eisenzufuhr mehr Eisen (cf. die Tabelle auf Seite 57) als hier aufweist, kann die Erklärung der beiden französischen Forscher kaum zu Recht bestehen; man muss vielmehr eher auf Grund ihrer Versuche behaupten, dass das künstlich zugeführte Eisen nicht wieder in der Galle erscheint.

Baserin [2]) stellte Versuche über die Eisenmenge in der Galle bei Polycholie an. Die Gallenfistelhunde wurden, nachdem ihre Galle auf Eisen analysirt worden war, mit Arsenwasserstoff vergiftet, und in der danach reichlich entleerten farbstoffreichen Galle wurden von Neuem der Eisengehalt und Farbstoffgehalt bestimmt. Während nun der Eisengehalt in der Galle nach der AsH^3-Vergiftung keine bemerkbare Veränderung zeigte (vor und nach der Vergiftung 1—3 mg Fe in der Galle von 8 Stunden), nahm der Farbstoffgehalt in derselben durch die Vergiftung erheblich zu. Dies Verhältniss blieb auch nach 14 Tagen noch dasselbe.

Hamburger's Angabe, nach der auch nach Eiseneinverleibung per os keine merkliche Zunahme des Eisens in der Galle bemerkbar war, ist schon Seite 54 erwähnt worden.

Ivo Novi [3]), von dem schon oben p. 55 die Rede war, kam im Grossen und Ganzen auf Grund seiner Versuche zu Lussana's [4]) Ansicht, d. h. er versucht die „intermediäre“ Eisenkreislauftheorie aufrecht zu erhalten. Er analysirte ganz kleine Mengen der Galle

---

[1]) J. Prevost et P. Binet, Recherches expérimentales relatives à l'action des médicaments sur la sécrétion biliaire et à leur élimination par cette sécrétion. Revue médicale de la Suisse romande Nr. 5, 20. mai 1888, p. 1.

[2]) Baserin, Ueber den Eisengehalt der Galle bei Polycholie, mitgetheilt von Minkowski. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23, 1887, p. 139. Virchow-Hirsch's Jahresber. über d. ges. Med. Bd. 2, 1887, p. 140.

[3]) l. c. p. 55.

[4]) l. c. p. 69.

(24—60 ccm), die er spätestens nach 4stündiger Lebersecretion seinen zweien mit verschiedener Kost und verschiedenen Eisenpräparaten gefütterten Hunden mit completer Gallenfistel entnahm.

Um ein Beispiel seiner Versuchsanordnung zu geben, sei es mir erlaubt, eine seiner Tabellen beinahe in extenso zu copiren.

Zeit des Versuches	Analysirte Galle in ccm	Dauer der Secretion	Dosis des geg. Eisensaccharates in g	Eisengehalt in 100 ccm Galle in mg	Durchschnittsmenge des eliminirten Eisens in einer Stunde in mg pro Thier von 22—25 kg Gewicht
21. II. 1888	22,25	1 h. 30 m.	0,18	6,5	1,21
23. II. 1888	55,70	1 h. 15 m.	0,21	10,0	1,25
24. II. 1888	55,70	3 h. 15 m.	0,91	10,0	1,25
26. II. 1888	46,19	4 h.	0,17	7,3	1,13
28. II. 1888	34,95	3 h. 5 m.	0,15	5,8	0,52
2. III. 1888	46,95	3 h. 10 m.	0,15	3,8	0,62
7. III. 1888	36,54	2 h.	0,15	2,3	0,69
19. III. 1888	29,69	3 h. 35 m.	0,15	3,1	0,25
22. III. 1888	37,85	4 h. 20 m.	0,196	3,0	0,26
23. III. 1888	35,62	3 h. 25 m.	0,196	4,0	0,41

Ivo Novi fasst seine Ergebnisse in folgenden Satz zusammen: Nur die stomachale Darreichung von Eisen (als organische und anorganische Verbindung, als Chlorid, Carbonat, Saccharat, Citrat) vermehrt die Eisenausscheidung in der Galle. Diesen Satz stützt er auf folgende Thatsachen:

1) Nach reiner Fleischkost bemerkt er deutliche Vergrösserung der Eisenmenge in der Galle eines Hundes.

2) Grosse Dosen löslicher Eisenpräparate (8—16 mg Eisensaccharats pro Tag und Kilo Körpergewicht) bewirken die stärkste Eisenausscheidung durch die Galle.

3) Mittlere Dosen (5 mg des Eisencitrats per os pro Tag und Kilo Lebendgewicht) gaben wiederholt vermehrte Eisenausscheidung durch die Galle, die einige Tage anhielt und die 3fache Höhe der normalen Werthe erreichte.

4) Die kleinsten per os gereichten Dosen (1 mg des Eisenchlorid pro Tag und Kilo Lebendgewicht), wie auch die grossen und mittleren Dosen, subcutan applicirt (28 mg des Citrats und 4 mg des Saccharats pro Tag und Kilo), ändern an der Zusammensetzung der Galle gar nichts.

Gegen diese Angaben hat Dastre mit Recht die Meinung ausgesprochen, dass diese Experimente nicht unter eigentlich physiologischen Verhältnissen ausgeführt wurden, da einerseits das Versuchsobject nicht in Eisengleichgewicht war, da andererseits viel zu kleine Gallenmengen (24—60 ccm) zur Analyse verwendet wurden und die Galle vermuthlich oft viel Blut und Schleim beigemengt enthalten habe. Sieht man aber auch ganz davon ab, dass so kleine Gallenmengen, wie Ivo Novi sie verwandte, nach meiner und Dastre's Erfahrung eine präcise Ausführung der Analyse kaum gestatten, so bleibt doch immer noch ein schwer wiegender Fehler bestehen, denn Ivo Novi reducirte mittelst schwefliger Säure, von deren Unzulässigkeit als Reductionsmittel schon Seite 56 die Rede war.

Kunkel[1]) will in seiner vor Kurzem erschienenen Arbeit über Eisenresorption, hauptsächlich auf die Thatsache gestützt, dass Zaleski, Jacobj u. A. nach künstlicher Eisenzufuhr starke Anhäufung des Eisens in der Leber gesehen und dass Ivo Novi und andere Forscher eine Eisenvermehrung in der Galle nach Eisenzufuhr gefunden haben, die Galle als den wesentlichsten Ausscheidungsweg für das Eisen angesehen wissen. So äussert er sich z. B. auf p. 19 des Separatabdruckes seiner Arbeit folgendermassen: „Es kann kaum mehr zweifelhaft sein, dass die Galle der wesentlichste Ausscheidungsweg für das Eisen ist. Von den Versuchen Hamburger's abgesehen, sprechen alle anderen hierüber vorhandenen Experimente für diese Annahme." Ich kann diesem Ausspruche in keiner Weise beipflichten. Man muss vielmehr sagen, dass im Gegensatz zu denjenigen Autoren, welche den Nachweis geliefert zu haben glauben, dass das Eisen direct durch die Galle ausgeschieden werde, andere existiren, und zwar in stattlicher Zahl, welche gerade entgegengesetzte Angaben machen, d. h. darauf hinweisen, dass das Eisen auf bis jetzt noch nicht sicher festgestelltem Wege mit Ausschluss der Galle in den Darm gelange. Ich erlaube mir nur einige von diesen Autoren zu erwähnen und betreffs der näheren Details dieser Frage auf die Arbeit von Stender[2]) hinzuweisen.

In ihrem klassischen Werke „Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel" sprachen schon im Jahre 1852 Bidder und Schmidt (p. 9) die Meinung aus, dass wohl an das Bestehen eines intermediären Eisendarmblutkreislaufes zu denken ist, später nahmen auch Wild[3]) u. A. diese Anschauung an.

R. Gottlieb[4]) behauptet, dass das künstlich zugeführte Eisen sich erst in der Leber anhäuft und von da allmählich in den Blutkreislauf abgegeben wird, um durch die Darmschleimhaut eliminirt zu werden.

Die Thatsache, dass auch andere Schwermetalle analog dem Eisen durch die Darmschleimhaut ausgeschieden werden, hat für Blei Annuchat, für Quecksilber Ernst Ludwig, für Kupfer Ellenberger, für das Wismuth H. Meyer und Steinfeld und endlich für das dem Eisen sehr ähnliche Mangan Kobert[5]) und Cahn[6]) nachgewiesen. Was für so viele Metalle aber sicher ist, warum sollte dies für das Eisen keine Geltung haben?

Aus dieser kurzen Litteraturübersicht ersieht man, was für verschiedene Meinungen in Betreff der Eisenausscheidung durch die Galle bis jetzt herrschen. Es erschien uns deshalb sehr zweckmässig diese höchst wichtige Frage unter Anwendung möglichst fehlerfreier Methoden

---

[1]) A. Kunkel, Zur Frage der Eisenresorption. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 50, 1891, p. 50.

[2]) Diese Institutsarb. Bd. 7, p. 100.

[3]) Wild, betreffs dieses Autors verweise ich auf die sehr eingehenden Angaben bei Kunkel.

[4]) l. c. p. 66.

[5]) R. Kobert, Zur Pharmakologie des Eisens und Mangans. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 16, 1883, p. 384.

[6]) J. Cahn, Ueber die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18, 1884, p. 146.

noch einmal zu untersuchen. Am 21. Juni habe ich daher Versuche mit subcutaner und stomachaler Einverleibung von Ferrum oxyd. saccharatum solubile auszuführen angefangen.

B. Eigene Versuche.

a) Versuchsreihe (II), betreffend die subcutane und stomachale Einverleibung von Ferrum oxydatum saccharatum solubile.

13. VII. Vormittags um 10 h. 30 m. werden dem Versuchsobjecte vermittelst einer Pravaz'schen Spritze 15 ccm 33 %iger Lösung von Ferr. oxyd. sacchar. solubile subcutan beigebracht. Dieses Präparat, welches von Dr. Hornemannn speciell zum Zweck unserer Versuche sorgfältigst dargestellt worden war, enthielt 1 g 35 mg Fe. Das Thier erhielt also in 15 ccm der Lösung 175 mg Fe, und zwar unter die Haut des Rückens langsam injicirt. Der 21,5 kg schwere Hund erhielt also 8,7 mg Fe pro Kilo Körpergewicht.

13. VII. Tabelle 14.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰	in mg	
10— 2 h.	38	5,24	19,91	Der Harn zeigt nichts Abnormes, also kein ungebundenes, mit der Rhodan- oder $(NH^4)^2S$-Reaction nachweisbares Eisen.
2— 6 h.	34	5,00	17,00	
6—10 h.	39	3,60	14,04	
10—10 h.	111		50,95	

Eisenanalyse. 111 ccm Galle werden verdampft, eingeäschert etc.

Titre: 1 ccm 0,52406;
verbraucht 1,05—0,05 = 1 ccm,
entsprechend 0,5246 mg Fe.

Verbrauchtes Zn = 1,69 g,
enthaltend 0,266 mg Fe;
vorhanden in der Galle also
0,5246—0,266 = **0,258** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,258 mg Fe mit 111 ccm Galle ausgeschieden worden.

14. VII. Der Hund ist traurig, müde und erscheint nicht ganz normal. Es besteht Appetitlosigkeit. In dem Harn ist weder mit Essigsäure und Ferrocyankalium resp. Ferricyankalium, noch mit Schwefelammonium Eisen nachzuweisen.
15. VII. Thier erscheint wieder ganz gesund.

15. VII. Tabelle 15.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰	in mg	
7—11 h.	38	2,68	10,14	Hund vollständig gesund. Ausgesprochener Appetit.
11— 3 h.	25	4,44	21,10	
3— 7 h.	32	3,94	12,61	
7— 7 h.	95		33,89	

Eisenanalyse. 95 ccm Galle werden eingedampft, eingeäschert etc.

Titre: 1 ccm = 0,52406;
verbraucht 0,95—0,05 = 0,9 ccm,
entsprechend 0,4716 mg Fe.

Verbrauchtes Zn = 0,92 g,
enthaltend 0,114 mg Fe;
vorhanden in 95 ccm Galle
0,4716—0,114 = **0,375** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,375 mg Fe mit 95 ccm Galle ausgeschieden worden.

16. VII. Tabelle 16.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	45	3,60	16,19	Die Galle ist heller als sonst.
11— 3 h.	31	5,25	16,27	
3— 7 h.	30	3,82	11,46	
7— 7 h.	106		43,83	

Eisenanalyse. 106 ccm Galle werden eingedampft etc.

Titre: 1 ccm = 0,52406;
verbraucht 1,2—0,05 = 1,15 ccm,
entsprechend 0,6027 mg Fe.

Verbrauchtes Zn = 2 g,
enthaltend 0,268 mg Fe;
vorhanden in der Galle
0,6027—0,268 = **0,335** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,335 mg Fe mit 106 ccm Galle ausgeschieden worden.

17. VII. Tabelle 17.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	36,0	5,01	18,03	
11— 3 h.	24,5	6,32	15,48	
3— 7 h.	43,0	6,99	30,06	
7— 7 h.	103,5		63,57	

Eisenanalyse. 104,5 ccm Galle werden verdampft etc.

Titre: 1 ccm = 0,5139;
verbraucht 1,1—0,05 = 1,05 ccm,
entsprechend 0,5395 mg Fe.

Verbrauchtes Zn = 1,28 g,
enthaltend 0,1635 mg Fe;
vorhanden in der Galle
0,5395—0,1635 = **0,376** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,376 mg Fe mit 103,5 ccm Galle ausgeschieden worden.

18. VII. Tabelle 18.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	40,0	6,46	25,84	
11— 3 h.	32,0	5,83	18,65	
3— 7 h.	43,5	4,92	21,40	
7— 7 h.	115,5		65,89	

Eisenanalyse. 115,5 ccm Galle werden verdampft etc.

Titre: 1 ccm = 0,5139;
verbraucht 1,25—0,05 = 1,2 ccm,
entsprechend 0,6167 mg Fe.

Verbrauchtes Zn = 2,26 g,
enthaltend 0,3029 mg Fe;
vorhanden in 115,5 ccm Galle
0,6167—0,3029 = **0,314** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,314 mg Fe mit 115,5 ccm Galle **ausgeschieden worden.**

19. VII. Nacht. Tabelle 19.

Um 7 h. Abends wird dem Versuchsobjecte 5 g Ferr. oxyd. sacchar. solubile, enthaltend 5 × 35 = 175 mg Fe, in derselben Weise wie den 13. VII. subcutan injicirt. Die spectroskopischen Farbstoffbestimmungen wurden nicht ausgeführt. Von 7 h. Abends bis 7 h. Morgens wurden 110,0 ccm Galle aufgefangen.

Eisenanalyse. 110 ccm Galle werden verdampft, eingeäschert etc.

Titre: 1 ccm = 0,5139;
verbraucht 1,15—0,05 = 1,1 ccm,
entsprechend 0,5653 mg Fe.

Verbrauchtes Zn = 1,9 g,
enthaltend 0,253 mg Fe;
in der Galle vorhanden
0,5653—0,253 = **0,312** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,312 mg Fe mit 110 ccm Galle **ausgeschieden worden.**

20. VII. Tabelle 20.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	25,0	5,11	12,77	Gewicht des Thieres 21 kg.
11— 3 h.	28,0	7,15	20,02	
3— 7 h.	35,0	7,68	26,88	
7— 7 h.	88,0		59,67	

Eisenanalyse. 88 ccm Galle pro 12 Stunden werden eingedampft, verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,249** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,249 mg Fe mit 88 ccm Galle **ausgeschieden worden.**

21. VII. Tabelle 21.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	33	1,03	3,39	Galle sehr hell.
11— 3 h.	32	1,16	3,71	
4— 7 h.	35	3,82	13,37	
7— 7 h.	100		20,47	

Eisenanalyse. 100 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben **0,207** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,207 mg Fe **ausgeschieden worden.**

22. VII. Tabelle 22.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	35	1,92	6,72	Galle sehr hell.
11— 3 h.	33	1,10	3,63	
3— 7 h.	40	1,42	5,68	
7— 7 h.	108		16,03	

Eisenanalyse. 108 ccm Galle eingedampft, verkohlt, verascht etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben **0,215** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,215 mg Fe mit 108 ccm Galle ausgeschieden worden.

23. VII. Tabelle 23.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	50	3,40	17,00	Galle sehr hell und filtrirt sehr rasch.
11— 3 h.	38	3,41	12,95	
3— 7 h.	25	3,03	7,57	
7— 7 h.	113		37,52	

Eisenanalyse. 113 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben **0,188** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,183 mg Fe mit 113 ccm Galle ausgeschieden worden.

24. VII. Tabelle 24.

Um 7 h. Morgens wird dem Hunde 1 g Ferr. oxyd. sacchar. solubile, enthaltend 35 mg Fe, in Fleisch dargereicht, das mit grossem Appetit verzehrt wird.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	37	4,45	16,46	Im Harne nichts Abnormes.
11— 3 h.	35	4,05	14,17	
3— 7 h.	39	3,53	13,77	
7— 7 h.	111		44,40	

Eisenanalyse. 111 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben **0,218** mg Fe.

Binnen 12 Stunden sind also 0,218 mg Fe mit 111 ccm Galle ausgeschieden worden.

25. VII. Tabelle 25.

Um 8 h. Abends wird dem Hunde 2 g Ferr. oxyd. sacch. solubile, enthaltend 70 mg Fe, in Fleisch dargereicht.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	22	5,51	12,12	
11— 3 h.	28	6,00	16,80	
3— 7 h.	28	4,97	13,91	
7— 7 h.	78		42,83	

Eisenanalyse. 78 ccm Galle eingedampft, verkohlt, verascht etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben 0,328 mg Fe.

Binnen 10 Stunden waren also 0,382 mg Fe mit 78 ccm Galle ausgeschieden worden.

26. VII. Tabelle 26.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	41	5,12	20,99	
11— 3 h.	41	4,30	17,63	
3— 7 h.	32	4,33	13,85	
7— 7 h.	114		52,47	

Eisenanalyse. 114 ccm Galle werden verdampft, verascht etc. und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,28** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,28 mg Fe mit 114 ccm Galle ausgeschieden worden.

27. VII. Tabelle 27.

Dem Hunde werden um 8 h. Morgens 3 g Ferr. oxyd. sacch. solubile, enthaltend 105 mg Fe, in Fleisch dargereicht.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	28	5,46	15,14	Im Harne ist das Eisen durch gewöhnliche Reagentien nicht nachweisbar.
11— 3 h.	38	5,05	19,19	
3— 7 h.	35	5,26	18,41	
7— 7 h.	101		52,74	

Eisenanalyse. 101 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben **0,287** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,287 mg Fe mit 101 ccm Galle ausgeschieden worden.

28. VII. Tabelle 28.

Dem Versuchsobjecte werden um 10 h. Morgens 4 g Ferr. oxyd. sacch. solubile, enthaltend 140 mg Fe, in Fleisch dargereicht.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ₒₒₒ	in mg	
7—11 h.	25	6,74	16,85	Im Harne nichts Abnormes.
11— 3 h.	20	6,23	12,46	
3— 7 h.	25	6,97	17,43	
7— 7 h.	70		46,74	

Eisenanalyse. 70 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben **0,345** mg Fe.

Binnen 11 Stunden waren also 0,345 mg Fe mit 70 ccm Galle ausgeschieden worden.

29. VII. erscheint der Hund unwohl. Das dargereichte Brod wird von ihm nicht verzehrt. Infolge dessen wird kein neues Eisen zugeführt.

30. VII. Tabelle 29.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ₒₒₒ	in mg	
7—11 h	27	5,21	14,06	Der Hund macht wieder den Eindruck eines durchaus gesunden Thieres. Im Harne nichts Abnormes.
11— 3 h.	35	4,31	15,08	
3— 7 h.	22	6,33	13,92	
7— 7 h.	84		45,06	

Eisenanalyse. 84 ccm Galle eingedampft, verkohlt, verascht etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben 0,312 mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,321 mg Fe mit 84 ccm Galle ausgeschieden worden.

31. VII. Tabelle 30.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ₒₒₒ	in mg	
7—11 h.	40	4,31	17,24	
11— 3 h.	30	3,53	10,59	
3— 7 h.	28	4,06	11,37	
7— 7 h.	98		39,20	

Eisenanalyse. 98 ccm Galle werden eingedampft, verkohlt, verascht etc., titrimetrisch bestimmt, die Fe-Menge beträgt **0,310** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,301 mg Fe mit 98 ccm Galle ausgeschieden worden.

1. VIII. Tabelle 31.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	42	4,22	17,72	Im Harn nichts Abnormes.
11— 3 h.	35	3,96	13,86	
3— 7 h.	35	4,19	14,66	
7— 7 h.	112		46,24	

Eisenanalyse. 112 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben **0,24** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,24 mg Fe mit 112 ccm Galle ausgeschieden worden.

2. VIII. Tabelle 32.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	40	4,05	16,20	
11— 3 h.	25	5,53	13,82	
3— 7 h.	22	5,18	11,39	
7— 7 h.	87		41,41	

Eisenanalyse. 87 ccm Galle eingedampft, verkohlt, verascht etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben 0,298 mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,298 mg Fe mit 87 ccm Galle ausgeschieden worden.

3. VIII. Tabelle 33.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	42	3,40	14,28	
11— 3 h.	48	4,26	20,44	
3— 7 h.	35	5,08	17,78	
7— 7 h.	125		52,50	

Eisenanalyse. 125 ccm Galle verdampft, verkohlt, verascht etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben **0,366** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,366 mg Fe mit 125 ccm Galle ausgeschieden worden.

4. VIII. Tabelle 34.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	55	4,04	22,22	Galle hell. Gewicht des Thieres 20,9 kg.
11— 3 h.	46	3,71	17,06	
3— 7 h.	34	3,58	12,17	
7— 7 h.	135		51,45	

Eisenanalyse. 135 ccm Galle verdampft, verkohlt, verascht etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben **0,381** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,381 mg Fe mit 135 ccm Galle ausgeschieden worden.

5. VIII. Tabelle 35.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	50	3,76	18,80	
11— 3 h.	41	3,56	14,59	
3— 7 h.	34	4,34	14,75	
7— 7 h.	125		48,14	

Eisenanalyse. 125 ccm Galle werden verdampft, verascht etc., titrimetrisch bestimmt. Die Fe-Menge beträgt **0,847** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,347 mg Fe mit 125 ccm Galle ausgeschieden worden.

6. VIII. Tabelle 36.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	40	3,74	14,96	
11— 3 h.	41	4,43	18,16	
3— 7 h.	40	4,84	19,36	
7— 7 h.	121		52,48	

Eisenanalyse. 121 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben **0,300** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,300 mg Fe mit 121 ccm Galle ausgeschieden worden.

7. VIII. Der Hund wird nicht eingespannt, da in der Galle Blutcoagula und im Spectrum derselben OHb-Streifen zu bemerken sind. Aus dem Fistelgange sickert zeitweise etwas Blut.

8. VIII. **Tabelle 37.**

In der Gallenmenge, die von 11—4 h. aufgesammelt wurde, fand man kleine Blutcoagula. Im Spectrum der Galle OxyHb-Streifen. Durch den schlecht gewordenen Katheter wurden die Ränder des Fistelganges und der Fistelgang selbst blutig gerieben. Es wird nur die Gallenmenge von 7—11 h. verarbeitet und sowohl danach als nach den Ergebnissen der letzten 4 Tage die Eisenmenge annähernd für 12 Stunden berechnet.

Zeit	Galle in ccm	Bemerkungen.
7—11 h.	34	
11—12 h.	8	Im Spectrum OxyHb-Streifen.

Eisenanalyse. 34 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben 0,119 mg Fe pro 4 Stunden.

Binnen 12 Stunden wären also vermuthlich 0,357 mg Fe mit 102 ccm Galle ausgeschieden worden.

9. VIII. **Tabelle 38.**

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	36	4,68	16,85	
11— 3 h.	42	5,63	23,65	
3— 7 h.	32	5,02	16,06	
7— 7 h.	110		56,56	

Eisenanalyse. 110 ccm Galle werden eingedampft, verascht etc. und titrirt; die Fe-Menge beträgt **0,397** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,397 mg Fe mit 110 ccm Galle ausgeschieden worden.

10. VIII. **Tabelle 39.**

Zeit	Galle in ccm	Bemerkungen.
7—11 h.	34	Die Farbstoffbestimmungen wurden nicht ausgeführt.
11— 3 h.	26	
3— 7 h.	18	
7— 7 h.	78	

Eisenanalyse. 78 ccm Galle werden eingedampft etc. und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,390** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,390 mg Fe mit 78 ccm Galle ausgeschieden worden.

Uebersichtstabelle der Versuchsreihe II.

Subcutane und stomachale Einverleibung von Ferrum saccharatum oxydatum solubile.

Datum	13. VII.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.
Nr. der Tabelle	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Dosis in mg Fe	Subc. 175					Subc. 175					per os 35	70	105
In 12 Stunden: Gallenmenge in ccm	111,0	95,0	106,0	103,5	115,5	110,0	88,0	100,0	108,0	113,0	111,0	78,0	114,0
In 12 Stunden: Farbstoff in mg	50,95	33,89	43,83	63,57	65,89		59,67	20,47	16,03	37,52	44,40	42,83	52,47
In 12 Stunden: Eisengehalt in der Galle in mg	0,298	0,375	0,335	0,376	0,314	0,312	0,249	0,207	0,215	0,183	0,218	0,382	0,28
Gewicht des Hundes in kg	21						21						
Datum	27.	28.	30.	31.	1. VIII.	2.	3.	4.	5.	6.	8.	9.	10.
Nr. der Tabelle	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
Dosis in mg Fe	per os 140												
In 12 Stunden: Gallenmenge in ccm	101,0	70,0	84,0	98,0	112,0	87,0	125,0	135,0	125,0	121,0		110,0	78,0
In 12 Stunden: Farbstoff in mg	52,74	46,74	45,06	39,20	46,24	41,41	52,5	51,45	48,14	52,48		56,56	
In 12 Stunden: Eisengehalt in der Galle in mg	0,287	0,345	0,321	0,301	0,24	0,298	0,366	0,381	0,347	0,3	0,35	0,397	0,39
Gewicht des Hundes in kg	21,3							20,9					21,0

Durchschnittszahl	Versuchsreihe I.	Versuchsreihe II.
Gallenmenge in ccm (In 12 Stunden)	**101,27**	**108,96**
Farbstoff in mg. (In 12 Stunden)	**59,72**	**46,26**
Eisenmenge der Galle in mg (In 12 Stunden)	**0,88**	**0,81**
Gewicht des Hundes in kg	**20,58**	**21,05**

Wir haben jetzt die in den Tabellen niedergelegten Zahlen zu deuten. Vor allem tritt uns dabei die Thatsache entgegen, dass die ausgeschiedene Eisenmenge weder nach subcutaner noch nach innerlicher Darreichung des Ferrum oxydatum saccharatum solubile in irgend einer Weise sich vergrössert. Im Gegentheil, man kann eher eine Verminderung des Eisengehaltes in der Galle constatiren. Nach der ersten Injection, den 13. VII., injicirte ich, da die Resultate nicht deutlich waren, den 18. VII. noch einmal dieselbe Menge von 5 g Ferr. sacch. oxyd. solubile = 175 mg Fe und fand, dass die Eisenmenge den 23. VII. 0,18 mg betrug, während die kleinste Menge bei Normalversuchen 0,33 mg Fe ausmachte. Mit der normalen Durchschnittszahl für Eisen, d. h. mit 0,38 mg verglichen, verkleinerte sich die Eisenausscheidung also um beinahe 50 %. Nach innerlichen Fe-Darreichungen, die den 24., 25., 27. und 28. VII. erfolgten, fand ich den 1. VIII. die Zahl 0,28 mg Fe für die ausgeschiedene Eisenmenge gegen 0,38 mg Fe unter normalen Bedingungen, was eine Verminderung des Eisengehaltes um circa 30 % ausmacht.

Berechnet man den Mittelwerth aus allen 27 gefundenen Eisenmengen der Versuchsreihe II, so ergiebt sich 0,30 mg Fe, während die Durchschnittszahl des Eisengehaltes der Versuchsreihe I. 0,38 mg Fe beträgt.

Worauf man diese Eisenverminderung beziehen soll, ist schwer zu entscheiden. Auf alle Fälle aber ist an eine Vermehrung der Eisenausscheidung durch die Galle nach subcutaner und innerlicher Einverleibung des Ferr. sacch. oxyd. solubile gar nicht zu denken.

Da bekanntlich das Eisen der Galle aus zerfallenen Blutkörperchen in der Leber stammt, so kann vielleicht die Eisenzufuhr in dem Organismus den hämatolytischen Process beschränken, d. h. die rothen Blutkörperchen vor dem Zerfall schützen, eine Anschauung, zu welcher auch die Versuche Gottlieb's über die Eisenausscheidung im Harn passen.

Diese Annahme wird dadurch noch plausibler, weil parallel mit der Eisenverminderung der Farbstoffgehalt der Galle sich verminderte und zwar immer 1 bis 3 Tage früher.

So sehen wir z. B. nach der ersten Injection den 13. VII., dass die Farbstoffmenge ihr Minimum den 15. VII. mit der Zahl 34 mg erreichte, während der Eisengehalt sein Minimum den 18. VII. mit 0,31 mg zeigte. Nach der zweiten Injection, die den 19. VII. ausgeführt wurde, beträgt das Minimum des Farbstoffes den 22. VII. nur 16 mg und das Eisengehaltminimum den 23. VII. 0,18 mg Fe. Ebenso sinkt nach stomachaler Darreichung von Eisensaccharat der Farbstoffgehalt den 31. VII. von 53 auf 39 mg und die Eisenmenge in der Galle den 1. VIII. von 0,30 mg auf 0,24 mg Fe.

b) Versuchsreihe (III), betreffend die hypodermatische und stomachale Einverleibung von Ferrum oxydatum dialysatum.

12. VIII. Tabelle 40.

Um 6 h. Morgens werden dem Hunde 10 ccm einer Lösung von Ferr. oxyd. dialysatum, enthaltend 10 × 15 = 150 mg Fe, subcutan injicirt. Die Injection verlief absolut schmerzlos.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/₀₀₀	in mg	
7—11 h.	35	5,96	20,86	Im Harn nichts Abnormes.
11— 3 h.	35	5,12	17,92	
3— 7 h.	24	5,08	12,19	
7— 7 h.	94		50,97	

Eisenanalyse. 94 ccm Galle werden verdampft, verascht etc.

Titre: 1 ccm = 0,5465;
verbraucht 1,0—0,05 = 0,95 ccm,
entsprechend 0,5192 mg Fe.

Verbrauchtes Zn = 1,16 g,
enthaltend 0,1624 mg Fe;
vorhanden in der Galle
0,5192—0,1624 = **0,357** mg Fe.

Im Laufe von 12 Stunden waren also 0,357 mg Fe mit 94 ccm Galle ausgeschieden worden.

13. VIII. Tabelle 41.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/₀₀₀	in mg	
7—11 h.	35	4,56	15,96	
11— 3 h.	25	4,94	12,35	
3— 7 h.	14	5,14	7,20	
7— 7 h.	74		35,51	

Eisenanalyse. 74 ccm Galle werden verdampft, eingeascht etc.

Titre: 1 ccm = 0,5415;
verbraucht 1,15—0,05 = 1,1 ccm,
entsprechend 0,5956 mg Fe.

Verbrauchtes Zn = 1,4 g,
enthaltend 0,196 mg Fe;
vorhanden in der Galle
0,5956—0,196 = **0,399** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,399 mg Fe mit 74 ccm Galle ausgeschieden worden.

14. VIII. Tabelle 42.

Dem Hunde werden um 8 h. Morgens 10 ccm einer Lösung von Ferr. oxyd. dialysat., enthaltend 10 × 15 = 150 mg Fe, hypodermatisch einverleibt.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/₀₀₀	in mg	
7—11 h.	36	3,10	11,16	Der Harn zeigt nichts Abnormes.
1— 3 h.	35	4,62	16,17	
3— 7 h.	35	3,72	13,02	
7— 7 h.	106		40,35	

Eisenanalyse. 106 ccm Galle werden verdampft, eingeascht etc.

Titre: 1 ccm = 0,5425; verbraucht 1,05—0,05 = 1 ccm, entsprechend 0,5425 mg Fe.	Verbrauchtes Zn = 1,37 g, enthaltend 0,918 mg Fe; vorhanden in der Galle 0,5425—0,918 = **0,35** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also mit 106 ccm Galle 0,35 mg Fe ausgeschieden worden.

15. VIII. Tabelle 43.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	25	7,45	18,63	Die Injectionsstellen etwas schmerzhaft.
11— 3 h.	28	5,99	16,77	
3— 7 h.	31	6,18	19,16	
7— 7 h.	84		54,56	

Eisenanalyse. 84 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben **0,295** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,295 mg Fe mit 84 ccm Galle ausgeschieden worden.

16. VIII. Tabelle 44.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	40	3,39	13,56	
11— 3 h.	34	4,05	13,77	
3— 7 h.	32	4,93	15,78	
7— 7 h.	106		43,11	

Eisenanalyse. 106 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben **0,345** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,345 mg Fe mit 106 ccm Galle ausgeschieden worden.

17. VIII. Tabelle 45.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	49	4,39	21,51	Zwei kleine fluctuirende Abscesse werden gespalten. Kein Fieber. Harn normal. Gewicht des Thieres = 21,3 kg.
11— 3 h.	40	3,73	14,92	
3— 7 h.	40	5,35	21,40	
7— 7 h.	129		57,83	

Der Inhalt der zwei an den Injectionsstellen entstandenen Abscesse giebt die gewöhnliche Eisenreaction mit Schwefelammonium.

Eisenanalyse. 129 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,368** mg Fe.

19. VIII. **Tabelle 46.**

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in $^0/_{000}$	in mg	
7—11 h.	35	4,43	15,50	Das Versuchsobject erscheint gesund und munter.
11— 3 h.	20	6,39	12,78	
3— 7 h.	31	6,86	21,26	
7— 7 h.	86		49,54	

Eisenanalyse. 90 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben **0,319** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,319 mg Fe mit 86 ccm Galle ausgeschieden worden.

20. VIII. **Tabelle 47.**

Um 7 h. Abends werden dem Hunde 5 ccm Ferrum oxydatum dialysatum, enthaltend 5 × 10 = 50 mg Fe, in Fleisch gehüllt, dargereicht.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in $^0/_{000}$	in mg	
7—11 h.	28	6,20	17,36	Harn normal.
11— 3 h.	25	5,87	14,67	
3— 7 h.	25	6,82	17,05	
7— 7 h.	78		49,08	

Eisenanalyse. 78 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt; die Fe-Menge beträgt **0,298** mg Fe.

21. VIII. **Tabelle 48.**

Um 7 h. Abends werden dem Hunde 5 ccm Ferrum oxydatum dialysatum, enthaltend 5 × 10 = 50 mg Fe, in Fleisch gehüllt, einverleibt.

Zeit	Galle in ccm	Bemerkungen.
7—11 h.	48	Die spectroskopischen Farbstoffbestimmungen wurden nicht ausgeführt.
11— 3 h.	25	
3— 7 h.	29	
7— 7 h.	102	

Eisenanalyse. 102 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,326** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,326 mg Fe mit 102 ccm Galle ausgeschieden worden.

22. VIII. **Tabelle 49.**

Um 7 h. Abends werden dem Hunde 5 ccm Ferrum oxydatum dialysatum, enthaltend 5 × 10 = 50 mg Fe, in Fleisch dargereicht.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	51	4,13	20,06	Im Harne ist durch Schwefelammonium und Rhodankalium kein Eisen nachweisbar.
11— 3 h.	29	4,34	12,58	
3— 7 h.	20	4,56	9,12	
7— 7 h.	100		41,76	

Eisenanalyse. 100 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeascht etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben **0,280** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,280 mg Fe mit 100 ccm Galle ausgeschieden worden.

23. VIII. Tabelle 50.

Um 7 h. Abends werden dem Hunde 5 ccm Ferrum oxydatum dialysatum, enthaltend 5 × 10 = 50 mg Fe, in Fleisch dargereicht.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	36	2,91	10,48	
11— 3 h.	46	3,64	16,74	
3— 7 h.	41	3,84	15,74	
7— 7 h.	123		42,96	

Eisenanalyse. 123 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,254** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,254 mg Fe mit 123 ccm Galle ausgeschieden worden.

24. VIII. Tabelle 51.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	54	4,61	24,89	Im Harne nichts Abnormes. Gewicht des Thieres 21,4 kg.
11— 3 h.	35	5,24	18,34	
3— 7 h.	31	4,26	13,21	
7— 7 h.	120		56.44	

Eisenanalyse. 120 ccm Gålle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,267** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,267 mg Fe mit 120 ccm Galle ausgeschieden worden.

Obwohl man mit ziemlich grosser Wahrscheinlichkeit erwarten konnte, dass der Eisengehalt der Galle auch in den nachfolgenden Tagen sich nicht vergrössern würde, wurden der Consequenz wegen noch vier Beobachtungen angestellt.

25. VIII. Tabelle 52.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	30	5,55	16,65	
11— 3 h.	26	5,47	14,22	
3— 7 h.	45	5,79	26,05	
7— 7 h.	101		56,92	

Eisenanalyse. 101 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,370** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,370 mg Fe mit 101 ccm Galle ausgeschieden worden.

26. VIII. Tabelle 53.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	58	4,15	24,07	
11— 3 h.	38	4,66	17,70	
3— 7 h.	40	5,19	20,76	
7— 7 h.	136		62,53	

Eisenanalyse. 136 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben **0,345** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,345 mg Fe mit 136 ccm Galle ausgeschieden worden.

27. VIII. Tabelle 54.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	46	4,38	20,15	Galle sehr hell und filtrirt sehr rasch.
11— 3 h.	30	4,27	12,81	
3— 7 h.	39	5,12	19,97	
7— 7 h.	125		52,93	

Eisenanalyse. 135 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben **0,325** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,325 mg Fe mit 135 ccm Galle ausgeschieden worden.

Uebersichtstabelle der Versuchsreihe III.

Subcutane und stomachale Einverleibung von Ferrum oxydatum dialysatum.

Datum	12. VIII.	13.	14.	15.	16.	17.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.
Nr. der Tabelle	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
In 12 Stunden: Gallenmenge in ccm	94,0	74,0	106,0	84,0	106,0	129,0	86,0	78,0	102,0	100,0	123,0	120,0	101,0	136,0	125,0
In 12 Stunden: Farbstoff in mg	50,97	35,51	40,35	54,56	43,11	57,83	49,54	49,08		41,76	42,96	56,44	56,92	62,53	52,93
In 12 Stunden: Eisenmenge der Galle in mg	0,357	0,399	0,35	0,295	0,345	0,368	0,319	0,298	0,326	0,28	0,254	0,267	0,37	0,34	0,325
Gewicht des Hundes in kg			21,15			21,3						21,4			
Dosis in mg Fe	Subc. 150		Subc. 150					per os 50	50	50	50				

		Versuchsreihe I.	Versuchsreihe II.	Versuchsreihe III.
Durchschnittszahl	Gallenmenge in ccm (In 12 Stunden)	101,27	103,96	103,18
	Farbstoff in mg (In 12 Stunden)	59,72	46,26	43,89
	Eisenmenge der Galle in mg (In 12 Stunden)	0,38	0,31	0,32
	Gewicht des Hundes in kg	20,58	21,05	21,28
Bezeichnung der Versuchsreihe		Normal.	Ferr. sacch. oxyd. solub.	Ferr. oxyd. dialysatum.

Ueberblicken wir diese 15 Versuche, so sehen wir, dass **nach subcutaner und innerlicher Darreichung von Ferrum oxydatum dialysatum** (im Ganzen von 500 mg Fe) **sich der Eisengehalt der Galle nicht vergrössert hat. Man kann vielmehr eine Verminderung der Eisenmenge, eben so wie in der zweiten Versuchsreihe, bemerken.** Während die normale Eisenmenge durchschnittlich 0,38 mg Fe betrug, sinkt dieselbe nach Eingabe per os bis auf 0,25 mg Fe. Das Mittel des in 12 Stunden durch die Galle ausgeschiedenen Eisens beträgt in diesem Falle 0,32 mg Fe. Unverkennbar ist es auch, dass das Sinken des Eisengehaltes zu dem Sinken der Farbstoff- und Gallenmenge in enger Beziehung steht, und zwar **sinkt gewöhnlich zuerst die Gallenmenge, dann der Farbstoff und zuletzt der Eisengehalt der Galle.** So sehen wir, dass nach subcutaner Injection, die den 12. VIII. erfolgte, das Minimum der Galle den 13. VIII. 74 ccm, das Minimum des Farbstoffgehaltes auch den 13. VIII. 36 mg und endlich das Eisengehaltminimum den 15. VIII. 0,29 mg Fe betrugen. Nach Eingabe per os, die vom 20. bis 24. VIII. dauerte, wurde das Minimum der Gallenmenge am 20. VIII. mit 78 ccm notirt, das Farbstoffminimum am 22. VIII. mit 42 mg und endlich das Eisengehaltminimum am 23. VIII. mit 0,25 mg Fe.

c) Versuchsreihe (IV), betreffend die hypodermatische und stomachale Einverleibung von Hämoglobin.

Da die Versuchsreihe II. und III. gezeigt haben, dass das Eisen, in Form zweier von den Praktikern hochgeschätzten officinellen Präparate benutzt, bei künstlicher Zufuhr gar nicht in der Galle erscheint, lag es nahe, dies auf die schwache, ja sogar von einigen Autoren ganz in Abrede gestellte Resorbirbarkeit dieser Präparate zu schieben und daher zu weiteren Versuchen lieber solche Eisenverbindungen, die nachweislich resorptionsfähig sind, zu wählen. Wie Busch gezeigt hat, ist dies der Fall bei allen Eisenverbindungen, welche mit dem Blutfarbstoff verwandt sind. Von diesen habe ich Hämoglobin, Hämol und Hämagallol zu Versuchen über die Eisenausscheidung in der Galle angewandt.

Das Hämoglobin, welches von Dr. Grübler in Leipzig bezogen wurde und aus Pferdeblut dargestellt worden war, erwies sich als ein genügend brauchbares Präparat, da es alle spectroskopischen und chemischen Eigenschaften des frischen Hämoglobins beibehalten hatte, soweit dies überhaupt möglich ist. Obwohl schon Gorodecki dargethan hat, dass den Hunden viel grössere Menge von Hb, als manche Autoren annehmen, nämlich 314—475 mg pro Kilo Körpergewicht, subcutan einverleibt werden können, hielt ich es trotzdem für geboten, auch selbst noch einen Versuch mit dem Präparat am normalen Thier anzustellen. Einem Hunde ohne Gallenfistel von 13 kg Gewicht wurden 4 g Hb, d. h. 307 mg Hb pro Kilo, in gleich zu besprechender Weise subcutan injicirt. Dabei stellte sich heraus, dass einerseits die von Gorodecki gemachten Erfahrungen in der That vollständig richtig waren, und dass andererseits das Präparat den

Anforderungen, welche man an dasselbe stellen konnte, vollkommen entsprach. Die Einzelheiten des Versuches folgen nachstehend.

Vorversuch. 4 g Hb wurden in 150 ccm 0,6 %iger NaCl-Lösung gelöst, mit 5 Tropfen officineller Natronlauge versetzt und filtrirt. Von dem 140 ccm betragenden Filtrat wurden 10 ccm zur Eisenbestimmung genommen. In 10 ccm ergab die angestellte Analyse 0,9 mg Fe, was einem Eisengehalt des Präparats von 0,338 % entspricht. Mein Commilitone Busch hatte in einem anderen Grübler'schen Hämoglobinpräparate 0,373 % Fe gefunden, also einen ganz ähnlichen Werth.

Das Hb wurde deswegen in NaCl-Lösung und Natronlauge gelöst, weil der Blutfarbstoff eine Säure ist, und weil Gorodecki gezeigt hat, dass eine Injection des Hb in solchen Lösungen weniger schmerzhaft ist, als wenn man das Präparat einfach in Wasser gelöst hätte.

Es blieben also 130 ccm von der Flüssigkeit, enthaltend 11,7 mg Fe, nach, die auf 36° erwärmt, mittelst Pravaz'scher Spritze dem Hunde an mehreren Stellen des Rückens einverleibt wurden. Da ich nicht allein, wie gesagt, das Hb in besonders gut verträglicher Lösung, sondern auch noch die möglichst feinsten Nadeln beim Injiciren anwandte, wird es erklärlich, dass die Operation trotz der grossen Volumina fast völlig schmerzlos verlief. Auf eine Injection kamen immer etwa 30 ccm der Lösung und solcher Injectionen wurden in kürzester Zeit 4—5 gemacht. Die Injectionsstellen wurden nach erfolgter Einspritzung sofort massirt, so dass die Resorption recht schnell von statten ging.

12 Stunden nach der ersten Injection begann ich mit den Harnuntersuchungen, welche ich einmal täglich 3 Tage lang fortsetzte. Der Harn wurde stets chemisch und spectroskopisch untersucht, zeigte jedoch kein von der Norm abweichendes Verhalten.

Somit war von Neuem bewiesen, dass **Hämoglobin in sehr grossen Dosen vom subcutanen Gewebe aus vertragen wird, ohne dass in den Harn auch nur eine Spur von Eiweiss oder Blutfarbstoff oder Methämoglobin oder Gallenfarbstoff übergeht.** Nach Erledigung dieser Vorfrage konnte ich zu ähnlichen Versuchen am Gallenfistelthier übergehen, deren Details ich hier folgen lasse.

Am Vorabend des eigentlichen Versuches, d. h. am 29. VIII. um 7 h. Abends, werden dem Hunde 4 g Hb in 30 ccm 0,6 %iger NaCl-Lösung, der einige Tropfen Natronlauge zugesetzt waren, subcutan injicirt. In 10 ccm dieser Lösung waren 0,9 mg Fe, in 130 ccm waren also 11,7 mg Fe enthalten.

29. VIII. Abends. Tabelle 55.

Zeit	Galle in ccm	Bemerkungen.
7—11 h.	46	Der Harn bleibt dauernd normal.
11— 3 h.	45	
3— 7 h.	25	
7— 7 h.	116	

Eisenanalyse. 116 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben **0,292** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,292 mg Fe im 116 ccm Galle ausgeschieden worden.

30. VIII. Morgens. Tabelle 56.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in °/ooo	Farbstoff in mg	Bemerkungen.
7–11 h.	51	5,79	29,53	Die Galle sieht dunkler als sonst aus.
11– 3 h.	30	6,46	19,38	
3– 7 h.	32	6,02	19,26	
7– 7 h.	113		68,17	

Eisenanalyse. 113 ccm Galle werden verdampft etc.

Titre: 1 ccm = 0,5533;
verbraucht 0,95—0,05 = 0,9 ccm,
entsprechend 0,479 mg Fe.

Verbrauchtes Zn = 1,88 g,
enthaltend 0,263 mg Fe;
vorhanden in der Galle
0,479—0,263 = **0,216** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,216 mg Fe in 113 ccm Galle ausgeschieden worden.

31. VIII. Tabelle 57.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in °/ooo	Farbstoff in mg	Bemerkungen.
7–11 h.	42	5,29	22,22	15 ccm Galle verschüttet, was später bei der Berechnung in Betracht gezogen wird.
11– 3 h.	40	5,32	21,28	
3– 7 h.	33	6,51	21,48	
7– 7 h.	115		64,98	

Eisenanalyse. 100 ccm Galle werden verdampft, verkohlt etc.

Titre: 1 ccm = 0,533;
verbraucht 1,05—0,05 = 1 ccm,
entsprechend 0,533 mg Fe.

Verbrauchtes Zn = 1,71 g,
enthaltend 0,239 mg Fe;
vorhanden in der Galle
0,533—0,239 = 0,294 mg Fe pro 100 ccm.
d. h. **0,338** mg Fe pro 115 ccm.

Binnen 12 Stunden waren also in 115 ccm Galle 0,338 mg Fe ausgeschieden worden.

1. IX. Tabelle 58.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in °/ooo	Farbstoff in mg	Bemerkungen.
7–11 h.	50	4,82	24,10	Hund wiegt 21,4 kg.
11– 3 h.	48	5,09	24,43	
3– 7 h.	30	5,02	15,06	
7– 7 h.	128		63,59	

Eisenanalyse. 128 ccm Galle werden eingedampft, eingeäschert etc.

Titre: 1 ccm = 0,533 mg Fe;
verbraucht 0,85—0,05 = 0,8 ccm,
entsprechend 0,426 mg Fe.

Verbrauchtes Zn = 0,87 g,
enthaltend 0,121 mg Fe;
vorhanden in der Galle
0,426—0,121 = **0,305** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also in 128 ccm Galle 0,305 mg Fe ausgeschieden worden.

Nach der ersten Hb-Injection hatte sich die Eisenmenge, wie man aus den Tabellen 55, 56, 57 und 58 sieht, gar nicht vergrössert. Ich machte daher noch eine Hb-Injection, in der Meinung, dass die in Form von Hb eingespritzte Eisenmenge zu klein gewesen sei, um eine merkliche Differenz in dem Eisengehalt der Galle zu zeigen. Es wurde deswegen den 2. IX. noch einmal Hämoglobin und zwar in der Menge von 5 g Hb in der früher besprochenen Weise injicirt; die Ergebnisse sind in folgenden Tabellen ausgedrückt.

2. IX. Abends. Tabelle 59.

Um 7 h. Abends wurden dem Hunde 5 g Hb in 125 ccm 0,6 %iger NaCl-Lösung, der einige Tropfen Natronlauge zugesetzt waren, injicirt.
In 10 ccm dieser Lösung waren 1,04 mg Fe, in 125 ccm also 13,06 mg Fe enthalten.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	36	4,70	16,92	Der Hund schlief beinahe die ganze Nacht.
11— 3 h.	39	4,50	17,94	
3— 7 h.	30	4,86	14,58	
7— 7 h.	105		49,44	

Eisenanalyse. 105 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt; die Fe-Menge beträgt **0,192** mg Fe.

Binnen der ersten 12 Stunden nach der Injection waren also in 105 ccm Galle 0,192 mg Fe zur Ausscheidung gekommen.

3. IX. Morgens. Tabelle 60.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	36	7,59	27,32	Die Galle ist sehr dunkel und zähe. Harn frei von abnormen Bestandtheilen.
11— 3 h.	24	8,79	21,09	
3— 7 h.	20	8,96	17,92	
7— 7 h.	80		66,33	

Eisenanalyse. 80 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Eisenmenge beträgt **0,261** mg Fe.

Binnen der zweiten 12 Stunden nach der Injection waren also in 80 ccm Galle 0,261 mg Fe ausgeschieden worden.

4. IX. **Tabelle 61.**

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	41	4,98	20,42	Der Hund hat am Morgen das Brod nicht aufgefressen, obwohl er sonst ganz munter ist.
11— 3 h.	40	5,14	20,56	
3— 7 h.	40	5,20	20,81	
7— 7 h.	121		61,78	

Eisenanalyse. 121 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Eisenmenge beträgt **0,260** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren 121 ccm Galle mit 0,260 mg Fe ausgeschieden worden.

5. IX. **Tabelle 62.**

Zeit	Galle in ccm	Bemerkungen.
7—11 h.	54	Hund wieder normal; sein Harn ohne Abnormitäten.
11— 3 h.	49	
3— 7 h.	46	
7— 7 h.	149	

Eisenanalyse. 149 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Eisenmenge beträgt **0,265** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren 149 ccm Galle mit 0,265 mg Fe ausgeschieden worden.

Infolge eines Versehens wurden die spectroskopischen Farbstoffbestimmungen den 5., 6., 7. und 8. IX. bei falscher Beleuchtung gemacht, so dass die gefundenen Farbstoffwerthe leider nicht gebraucht werden können.

6. IX. **Tabelle 63.**

Zeit	Galle in ccm	Bemerkungen.
7—11 h.	40	Im Harne nichts Abnormes. Thier befindet sich wohl.
11— 3 h.	44	
3— 7 h.	41	
7— 7 h.	125	

Eisenanalyse. 125 ccm Galle verdampft, verascht, titrirt, ergeben **0,317** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 125 ccm Galle mit 0,317 mg Fe ausgeschieden worden.

7. IX. Tabelle 64.

Zeit	Galle in ccm	Bemerkungen.
7—11 h.	49	
11— 3 h.	33	
3— 7 h.	41	
7— 7 h.	123	

Eisenanalyse. 123 ccm Galle pro 12 Stunden werden eingedampft, verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,368** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 123 ccm Galle mit 0,368 mg Fe ausgeschieden worden.

8. IX. Tabelle 65.

Zeit	Galle in ccm	Bemerkungen.
7—11 h.	40	10 ccm Galle werden verschüttet, was bei der Berechnung in Betracht kommt.
11— 3 h.	49	
3— 7 h.	46	
7— 7 h.	135	

Eisenanalyse. 125 ccm Galle werden eingedampft, verascht und titrirt. Die pro 12 Stunden berechnete Eisenmenge beträgt **0,379** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren 135 ccm Galle mit 0,379 mg Fe ausgeschieden worden.

Nach Durchsicht dieser Tabellen wird mir wohl jeder zugeben, dass auch das dem Hunde in Form von Hb injicirte Eisen keinen Einfluss im Sinne einer Vermehrung des Eisens in der Galle ausübt. Man kann im Gegentheil eine Verminderung der durch die Galle ausgeschiedenen Eisenmengen, die z. B. den 30. VIII. 0,22 mg und den 2. IX. 0,19 mg Fe gegen die 0,38 mg betragende normale Durchschnittszahl ausmachten, bemerken. Dagegen scheint es mir zweifellos, dass der Farbstoff der Galle in jedem Falle durch subcutane Einführung von Hb gesteigert wird, eine Beobachtung, welche schon vielfach andere Experimentatoren, wie z. B. Stadelmann und Gorodecki vor mir gemacht haben und die ich also bestätige. Am 3. IX. war die ausgeschiedene Gallenmenge von sehr dunkler Farbe und ausgesprochen zäher Consistenz und der relative Farbstoffgehalt, der immer vorher wochenlang nur höchstens bis 4‰ betrug, stieg jetzt bis circa 9‰. Allerdings ist bei mir dieser Versuch nicht so deutlich ausgesprochen, wie bei Gorodecki, der nach einer Hb-Injection eine Vermehrung in der Farbstoffausscheidung während einer 12stündigen Periode um 61 % constatiren konnte.

Die Weglassung der hierher gehörigen Angaben der Litteratur wird man mir nicht verübeln, da diese eine musterhafte Berücksich-

tigung bei Stadelmann[1]), Gorodecki[2]), Minkowski & Naunyn[3]) und bei Anderen gefunden hat.

Kunkel[4]) berechnet, dass unter normalen Verhältnissen in der Galle auf 100 Gewichtstheile Gallenfarbstoff 1,5 Theile Eisen kommen; da nun aber in 100 Theilen Hämatin 9,79 Theile Eisen enthalten sind, so nimmt er an, dass ein eisenreicher, vielleicht ungefärbter (?) Rest des Hämoglobinmoleküls im Blute zurückgehalten und nicht ausgeschieden werde, während der eisenarme Haupttheil des Hämoglobins als Farbstoff nach aussen gelange, d. h. in die Galle übertrete. Dass der Blutfarbstoff sich in der That in ein eisenfreies und ein eisenreiches Pigment zerlegen kann, hat Latschenberger[5]) durch mikrochemische und histiologische Methoden gezeigt. Nach Einspritzung von Blut und von in Wasser gelösten Hämoglobinkrystallen konnte dieser Autor nämlich nachweisen, dass die eingespritzte Lösung in den Blutkörperchen und in den Gewebslücken unter Bildung zweier Pigmente zerlegt wird. Es entstehen in grossen Mengen gelbe oder gelbrothe eisenfreie Pigmente, welche nach dem Verfasser die Muttersubstanz des Gallenfarbstoffes sind und deswegen von ihm Choleglobin genannt wurden, und daneben in geringen Mengen dunkle nahezu schwarze eisenhaltige Pigmente, die er mit dem Namen Melanin belegt hat.

Obwohl man aus meinen Hb-Injectionsversuchen schon a priori schliessen kann, dass bei nur stomachaler Darreichung von Hämoglobin der Eisengehalt der Galle sich ebenfalls nicht vermehren werde, so wurden doch der Vollständigkeit wegen auch Hb-Eingaben per os vorgenommen. Ganz wie zu erwarten war, zeigte sich auch nach diesen keine Vermehrung der Galleneisenmengen, wie man aus den folgenden Tabellen ersehen kann.

Das Hb wurde in Form von Rinderblut gegeben, weil ich von der Ansicht ausging, dass das Hämoglobin, als Arterin gegeben, sich im Magendarmtractus ungefähr eben so, wie reines Hb oder noch günstiger verhalten werde. Es wurden dem Hunde am 9. IX. per Schlundsonde 500 ccm ganz frisches noch warmes aber gut defibrinirtes Rinderblut in je 2 Portionen gegeben.

9. IX. Tabelle 66.

Zeit	Galle in ccm	Bemerkungen.
7—11 h.	50	Der Hund bekommt um 3 h. per Schlundsonde 250 ccm Rinderblut, enthaltend ca. 75 mg Fe. Um 7 h. wurden wieder auf dieselbe Art 250 ccm Rinderblut, enthaltend wieder 75 mg Fe, dem Hunde einverleibt.
11— 3 h.	45	
3— 7 h.	38	
7— 7 h.	133	

[1]) Stadelmann, Zur Kenntniss der Gallenfarbstoffbildung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **15**, 1882, p. 337.

[2]) H. Gorodecki, l. c. p. 58.

[3]) Minkowski & Naunyn, Ueber den Icterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **21**, 1886, p. 1.

[4]) l. c. p. 52.

[5]) Latschenberger, Die Bildung des Gallenfarbstoffes aus dem Blutfarbstoff. Wiener akad. Sitz.-Berichte, Abth. III, Bd. **97**, 1888, p. 115. Citirt nach Virchow-Hirsch, Jahresberichte für die ges. Med. 1888, Bd. **1**, p. 120.

Eisenanalyse. 133 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,320** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 133 ccm Galle mit 0,320 mg Fe ausgeschieden worden.

10. IX. Abends. Tabelle 67.

Zeit	Galle in ccm	Bemerkungen.
7—11 h.	41	In der Nacht vom 9. zum 10. hatte der Hund einmal flüssigen Stuhl gehabt. — Um 3 h. Nachmittags am 10. werden ihm 250 ccm Rinderblut, enthaltend 75 mg Fe, per os eingegeben. Um 7 h. Abends werden ihm noch 5 g Hb, enthaltend 14,5 mg Fe, mit Fleisch gemischt, dargereicht.
11— 3 h.	46	
3— 7 h.	40	
7— 7 h.	127	

Eisenanalyse. 100 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeascht etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben **0,286** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also in 127 ccm Galle 0,286 mg Fe ausgeschieden worden.

Aus dem Versuche, den ich den 9. IX. angestellt habe, sieht man, dass ich wahrscheinlich den Fehler begangen habe, dem Hunde, ohne ihn daran vorher zu gewöhnen, zu grosse Dosen Blut zu reichen, indem das eingegebene Rinderblut zum grössten Theil in dem dünnflüssigen Stuhl wieder zum Vorschein kam. Ich fühlte mich veranlasst, noch einmal dieses Experiment zu wiederholen und gab dem Hunde den 10. IX. um 3 h. per Schlundsonde nur einmal 250 ccm frisches Rinderblut, und um 7 h. Abends 5 g reines Hb in Fleisch gehüllt ein. (Siehe die Uebersichtstabelle der Versuchsreihe IV. auf S. 98.)

Die Ergebnisse der Tabellen 66 und 67 in Worten ausgedrückt lauten, dass der Eisengehalt der Galle nach stomachaler Darreichung von Blut oder Hämoglobin sich gar nicht vergrössert, selbst wenn die darin enthaltene Eisenmenge 89 bis 150 mg Fe beträgt. Ganz dasselbe besagen die Tabellen 55—65 für subcutan eingeführtes Hämoglobin, so dass wir also zu dem Endergebniss kommen: Wie man auch Hämoglobin in den Organismus einführen mag, eine Vermehrung des Galleneisens wird davon nicht hervorgebracht, obwohl an der Resorption des eingeführten Hämoglobins gar nicht zu zweifeln ist.

Uebersichtstabelle der Versuchsreihe IV.

Subcutane und stomachale Einverleibung von Hämoglobin.

Datum	29. VIII.	30.	31.	1. IX.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Nr. der Tabellen	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
Gallenmenge in ccm	116	113	115	128	105	80	121	149	125	123	135	133	127
Farbstoff in mg		68,17	64,98	63,59	49,44	66,33	61,78						
Eisenmenge der Galle in mg	0,292	0,216	0,338	0,305	0,192	0,261	0,260	0,265	0,317	0,368	0,379	0,320	0,286
Dosis in mg Fe	Subc. 11,7				Subc. 13,06							per os 150	per os 89

		Versuchsreihe I.	Versuchsreihe II.	Versuchsreihe III.	Versuchsreihe IV.
Durchschnittszahl	Gallenmenge in ccm pro 12 Stunden	101,27	108,96	108,18	120,75
	Farbstoff in mg pro 12 Stunden	59,72	46,26	43,89	62,38
	Eisenmenge der Galle in mg pro 12 Stunden	0,38	0,31	0,32	0,30
	Gewicht des Hundes in kg	20,53	21,05	21,28	21,45
Experimentirt mit		Normal.	Ferr. sacch. ox. sol.	Ferr. dialysatum.	Hämoglobineisen.

d) Versuchsreihe (V), betreffend die stomachale Darreichung von Hämol und Hämogallol.

Kobert's[1]) Vermuthung, dass, wenn man die Function des Darmes den Blutfarbstoff zu reduciren künstlich auf chemischem Wege ausführt, man dadurch die Resorption des Blutfarbstoffes erleichtere, hat in der schon mehrfach von mir erwähnten Arbeit von Busch[2]) ihre Bestätigung gefunden, indem der letztere Autor zeigte, dass das Reductionsproduct, welches unter Einwirkung von Pyrogallol auf Hämoglobinlösungen (aus Pferde- oder Rinderblut) entsteht, und das Merck Hämogallol nennt, die zweckmässigste und die den physiologischen Anforderungen entsprechendste Blutfarbstoffmodification ist, welche bei völliger Geschmackslosigkeit den Magen gar nicht belästigt und mehr als alle anderen Eisenpräparate vom Darmcanal resorbirt und im Harn im Laufe mehrerer Tage langsam wieder ausgeschieden wird. Während das Eisen des Hämatogens in Form von Eidotter genommen nur zu 0,8 %, das Fe des Hämatins zu 10—16 %, das des krystallinischen Hämoglobins zu 17 % im Harne wieder erschien, wurden vom Fe des Hämogallols 21,6 % im Harne wiedergefunden, mussten also vorher resorbirt worden sein. Nach alledem musste es von Interesse sein festzustellen, ob auch nach der Eingabe von Hämogallol sich keine Vermehrung des Galleneisens zeigen werde. Sollte diese Vermehrung wirklich ausbleiben, so würde dies der beste Beweis dafür sein, dass die Galle bei der Elimination des künstlich zugeführten Eisens selbst dann nicht betheiligt ist, wenn das dargereichte Eisenpräparat sicher resorptionsfähig ist. Den Aufschluss in dieser Frage liefern die nachfolgenden Versuche. Das dazu benutzte, sehr sorgfältig dargestellte Hämogallol enthielt wie das von Busch 0,278 % Fe.

12. IX. Abends. Tabelle 68.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	49	3,49	17,10	Um 7 h. Abends werden dem Hunde 1 g Hämogallol, enthaltend 2,78 mg Fe, mit Fleisch dargereicht.
11— 3 h.	40	4,58	18,32	
3— 7 h.	36	4,06	14,62	
7— 7 h.	125		50,04	

Eisenanalyse. 125 ccm Galle werden verdampft etc.

Titre: 1 ccm = 0,533;
verbraucht 1,15—0,05 = 1 ccm,
entsprechend 0,533 mg Fe.

Verbrauchtes Zn = 0,69 g,
enthaltend 0,192 mg Fe;
vorhanden in der Galle
0,533—0,192 = **0,341** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also in 125 ccm Galle 0,34 mg Fe ausgeschieden worden.

---

[1]) Kobert, Sitzungsberichte der Dorpater Naturforscher-Gesellschaft 1891, p. 446. Derselbe, diese Institutsarbeiten Bd. 7, 1891, p. 121.
[2]) l. c. p. 51.

13. IX. Morgens. Tabelle 69.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	46	4,37	20,11	Um 7 h. Abends werden dem Hunde noch 2 g Hämogallol, enthaltend 5,56 mg Fe, dargereicht.
11— 3 h.	42	4,39	18,44	
3— 7 h.	35	5,08	17,78	
7— 7 h.	123		56,32	

Eisenanalyse. 123 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,425** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also in 123 ccm Galle 0,425 mg Fe zur Ausscheidung gekommen.

14. IX. Tabelle 70.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	46	**4,27**	19,64	Dem Hunde werden früh 7 h. 3 g Hämogallol, enthaltend 8,34 mg Fe, in Fleisch dargereicht. Harn normal; Eisenmenge desselben nicht bestimmt.
11— 3 h.	37	**5,36**	19,83	
3— 7 h.	22	**8,60**	18,92	
7— 7 h.	105		58,39	

Eisenanalyse. 115 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,429** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also in 115 ccm Galle 0,429 mg Fe ausgeschieden worden.

15. IX. Tabelle 71.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	44	4,80	21,12	Der Hund bekommt früh 7 h. per os 4 g Hämogallol, enthaltend 11,12 mg Fe, in Fleisch gemischt.
11— 3 h.	30	6,85	20,55	
3— 7 h.	39	4,49	17,51	
7— 7 h.	113		59,18	

Eisenanalyse. 113 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben **0,432** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also in 113 ccm Galle 0,432 mg Fe ausgeschieden worden.

Im Laufe von 4 Tagen waren dem Hunde im Ganzen 27,8 mg Fe in Form von Hämogallol einverleibt. Es schien mir von Wichtigkeit den Versuch noch nach beendigter Darreichung zwei Tage fortzusetzen. Erst dann kann von einer Deutung der Ergebnisse die Rede sein.

16. IX. Tabelle 72.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in $^0/_{000}$	in mg	
7—11 h.	38	4,32	16,41	Der Harn zeigt nach wie vor nichts Abnormes. Eisenanalyse der Harnasche aus Zeitmangel nirgends ausgeführt.
11— 3 h.	42	4,57	19,19	
3— 7 h.	42	4,91	20,62	
7— 7 h.	122		56,22	

Eisenanalyse. 122 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,397** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren in 122 ccm Galle 0,397 mg Fe ausgeschieden worden.

17. IX. Tabelle 73.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in $^0/_{000}$	in mg	
7—11 h.	50	3,37	16,85	Thier erfreut sich nach wie vor eines ausgezeichneten Wohlbefindens.
11— 3 h.	36	4,95	17,82	
3— 7 h.	36	5,74	20,66	
7— 7 h.	122		55,33	

Eisenanalyse. 90 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,360** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also in 90 ccm Galle 0,360 Fe ausgeschieden worden.

Versuchen wir jetzt diese hochinteressanten Versuche zu deuten. Sehen wir uns zunächst die Zahlen der relativen Gallenfarbstoffmengen an, so fällt sehr auf, dass in Tabelle 68, 69 und 70 die Zahlen von 3,49 $^0/_{000}$ bis auf 8,60 $^0/_{000}$ stetig anwachsen. Man kann dies kaum anders deuten, als dass das Hämogallol resorbirt wird und im Organismus ganz wie das Hämoglobin zu einer Vermehrung des Gallenfarbstoffes in der Galle Anlass giebt. Was das Verhalten des eisenhaltigen Complexes im Hämogallol anlangt, so lehrt ein Blick auf die von mir gefundenen Werthe des Galleneisens, dass weitaus der grösste Theil des Hämogalloleisens den Körper nicht mit der Galle verlässt, sondern gemäss den Versuchen von Busch wohl mit dem Harn. Ob überhaupt eine Eisenvermehrung eingetreten ist oder nicht, darüber kann man verschiedener Ansicht sein. Vergleicht man nämlich die hier gefundenen Eisenzahlen mit den p. 57 angeführten einzelnen Normalzahlen für Galleneisen, so zeigt sich, dass Werthe von 0,40 bis 0,42 mg Fe noch innerhalb der normalen Schwankungsbreite vorkommen können, und dass auch die Galleneisenzahlen unter Einwirkung des Hämogallols sich nur ein einziges Mal auf 0,43 erheben. Ebenso werden wir am Ende dieses Kapitels aus der Generaltabelle der Hämogallol- und Hämolversuche einen Durchschnittswerth für Fe er-

sehen, welcher ebenfalls als ganz normal bezeichnet werden muss. Nichtsdestoweniger kann man aus der Nebeneinanderstellung der Eisenwerthe unserer Reihe:

0,341 — 0 429 — **0,432** — 0,397 — 0,360 mg Fe pro je 12 Stunden

doch erkennen, dass eine Zunahme des Galleneisens nach der Darreichung von Hämogallol eintritt, die freilich bald wieder zurückgeht und recht unbedeutend ist, so dass sie mit der Steigerung des Harneisens nicht verglichen werden kann.

Ich gehe damit zu einigen weiteren Versuchen mit einem anderen Reductionsproducte des Blutfarbstoffes über, welches Prof. Kobert durch Einwirkung von Zinkstaub auf Blutlösung und Wiederabscheiden des Zinks dargestellt hat und das unter dem Namen **Hämol** von E. Merck in den Handel gebracht wird, da es bei bleichsüchtigen und blutarmen Patienten von Nutzen zu sein scheint und billiger ist als das Hämogallol. Das von mir benutzte Präparat war in Wasser wie das Hämogallol ganz unlöslich. Sein Eisengehalt wurde von mir selbst bestimmt und als 0,263 % betragend befunden.

18. IX. Abends. Tabelle 74.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	48	3,59	17,23	Abends um 7 h. wird dem Hunde 1 g Hämol, enthaltend 2,63 mg Fe, mit Fleisch dargereicht.
11— 3 h.	36	4,65	16,74	
3— 7 h.	36	4,70	16,92	
7— 7 h.	120		50,89	

Eisenanalyse. 120 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,383** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 120 ccm Galle mit 0,383 mg Fe ausgeschieden worden.

19. IX. Morgens. Tabelle 75.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in ‰o	in mg	
7—11 h.	36	4,54	16,34	Dem Hunde werden um 7 h. Abends 2 g Hämol, enthaltend 5,26 mg Fe, in Fleisch gemischt dargereicht.
11— 3 h.	38	5,04	19,15	
3— 7 h.	30	6,91	20,73	
7— 7 h.	104		56,22	

Eisenanalyse. 104 ccm Galle eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergaben **0,420** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 0,42 mg Fe mit der Galle ausgeschieden.

20. IX. Tabelle 76.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	33	**6,10**	20,13	In der vorherigen Nacht hat der Hund einen flüssigen Stuhl gehabt. Galle sehr dunkel und zähe.
11— 3 h.	18	**10,34**	18,61	
3— 7 h.	13	**13,20**	17,16	
7— 7 h.	64		55,90	

Eisenanalyse. 64 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,350** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also mit 64 ccm Galle 0,350 mg Fe ausgeschieden worden.

21. IX. Tabelle 77.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		Bemerkungen.
		in °/ooo	in mg	
7—11 h.	48	4,86	23,33	Hund vollkommen gesund. Galle nicht mehr so zähe und dunkel wie gestern, aber immer noch nicht normal.
11— 3 h.	41	5,95	22,91	
3— 7 h.	25	7,34	18,35	
7— 7 h.	114		64,59	

Eisenanalyse. 114 ccm Galle werden eingedampft, eingeäschert etc., titrimetrisch bestimmt, ergeben **0,300** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also mit 114 ccm Galle 0,300 mg Fe ausgeschieden worden.

22. IX. Tabelle 78.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff	Bemerkungen.
7—11 h.	54	Farbstoff nicht genau zu bestimmen, da die Galle zäh und zu dunkel ist.	Dem Hunde wird früh 7 h. in Fleisch 1 g Hämol, enthaltend 2,63 mg Fe, dargereicht. Hund normal.
11— 3 h.	40		
3— 7 h.	34		
7— 7 h.	128		

Eisenanalyse. 128 ccm Galle werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,402** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also in 128 ccm Galle 0,402 mg Fe ausgeschieden worden.

23. IX. Tabelle 79.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff	Bemerkungen.
7—11 h. 11— 3 h. 3— 7 h.	45 40 35	Galle noch zäher und dunkler; Farbstoffbestimmung unmöglich.	Dem Hunde werden früh 7 h. 2 g Hämol, enthaltend 5,26 mg Fe, in Fleisch dargereicht. Er ist ganz munter.
7— 7 h.	120		

Eisenanalyse. 120 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,410** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also in 120 ccm Galle 0,410 mg Fe ausgeschieden worden.

24. IX. Tabelle 80.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff	Bemerkungen.
7—11 h. 11— 3 h. 3— 7 h.	48 32 30	Galle wieder heller und dünner, aber noch nicht normal.	Hund befindet sich durchaus normal und hat vortrefflichen Appetit.
7— 7 h.	110		

Eisenanalyse. 110 ccm Galle pro 12 Stunden werden verascht und titrirt. Die Fe-Menge beträgt **0,370** mg Fe.

Binnen 12 Stunden waren also 110 ccm Galle mit 0,370 mg Fe ausgeschieden worden.

Versuchen wir jetzt die Ergebnisse auch dieser letzten Reihe zu deuten, so ergiebt sich sofort eine recht grosse Uebereinstimmung der Hämol- mit den Hämogallolversuchen. Die Gallenfarbstoffmengen steigen hier von 3,59 ‰ auf 13,20 ‰ und werden noch später überhaupt unbestimmbar infolge von Zunahme der Galle an Farbe und Consistenz. Die Eisenwerthe betragen:

0,383 — **0,420** — 0,350 — 0,300 — 0,402 — 0,410 — 0,370 mg Fe pro je 12 Stunden,

d. h. sie wird z. Th. etwas hoch, können aber noch als normal angesehen werden. Eine Zunahme des Galleneisens tritt also sowohl bei Hämol als bei Hämogallol nur in ganz unbedeutendem Grade ein. Die Durchschnittszahl der ganzen fünften Reihe für Eisen liegt nicht über der der Normalreihe sondern unter ihr.

Uebersichtstabelle der Versuchsreihe V.

Innerliche Darreichung von Hämol und Hämogallol.

Datum	12. IX.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.
Nr. der Tabellen	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Dosis in mg Fe	2,78	5,56	8,34	11,12			2,63	5,26			2,63	5,26	
Gallenmenge in ccm	125	123	105	113	122	122	120	104	64	114	128	120	110
Farbstoff in mg	50,04	56,32	58,39	59,18	56,22	55,33	50,89	56,22	55,90	64,59			
Eisengehalt in der Galle in mg	0,341	0,425	0,429	0,432	0,397	0,360	0,383	0,420	0,350	0,300	0,402	0,410	0,370
Gewicht des Hundes in kg			21,9							22			

	Versuchsreihe I.	Versuchsreihe II.	Versuchsreihe III.	Versuchsreihe IV.	Versuchsreihe V.
Experimentirt mit	Normal	Ferr. sacch. oxyd.	Ferr. dialysatum	Hb	Hämol, Hämogallol.
Im Ganzen Fe einverleibt in mg		700	500	263	44
Durchschnittszahl: Gallenmenge in ccm	**101,27**	**103,96**	**103,18**	**120,75**	**113**
Durchschnittszahl: Farbstoff in mg	**59,72**	**46,26**	**43,89**	**62,38**	**56,11**
Durchschnittszahl: Eisenmenge der Galle in mg	**0,38**	**0,31**	**0,32**	**0,30**	**0,356**
Durchschnittszahl: Gewicht des Hundes in kg	**20,53**	**21,05**	**21,28**	**21,45**	**21,95**

III. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Der Lösung der Frage über den Eisengehalt der Galle nach Einführung verschiedener Eisenpräparate, glaube ich in vorliegender Arbeit näher gekommen zu sein.

Die Hauptresultate der Untersuchung lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1) Ein 20,5 kg schwerer mit completer Gallenblasenfistel versehener Hund scheidet in der Galle binnen 12 Stunden bei gleichbleibender Fütterung durchschnittlich 0,38 mg Eisen aus.

2) In 100 ccm Galle eines im Stoffwechselgleichgewicht sich befindenden 20,5 kg schweren Hundes ist 0,38 mg Fe enthalten. Die Uebereinstimmung der beiden Werthe in Satz 1 und 2 ist eine zufällige.

3) Die Galle betheiligt sich gar nicht an der Ausscheidung der durch subcutane oder stomachale Einverleibung in den Organismus gebrachten organischen und anorganischen Eisenverbindungen.

4) Nach subcutaner und innerlicher Darreichung von Ferrum oxydatum saccharatum und Ferrum dialysatum tritt gewöhnlich eine ein bis zwei Tage dauernde Verminderung

a) der Menge
b) des Farbstoffes } der Galle ein.
c) des Eisengehalts

5) Nach subcutaner Injection von Hämoglobin sinkt der absolute Eisengehalt der Galle und die Gallenmenge, der Harn bleibt aber normal (frei von Blutfarbstoff, Gallenfarbstoff und von Eiweiss).

6) Bei Beurtheilung des Verbleibes eines Eisenmittels kann man die Gallenausscheidung — im directen Gegensatz zu den Angaben Kunkel's — völlig vernachlässigen.

7) Im Schlusswort des vorigen Bändchens dieser Arbeiten macht Prof. Kobert darauf aufmerksam, dass bei der Beurtheilung der Wirkung und Brauchbarkeit eines Eisenpräparats die Beobachtung am Krankenbette allein oft trügerische Ergebnisse liefert, so dass die wissenschaftliche Medicin ausserdem noch der exacten chemischen Methoden sich bedienen muss, um die Resorbirbarkeit des betreffenden Präparates zu prüfen. Nur solche Eisenpräparate nämlich, die als fest gebundenes organisches Eisen langsam im Harne gesunder Individuen zum Theil wieder erscheinen, können nach Prof. Kobert als den pharmakologischen Anforderungen entsprechende Verbindungen bezeichnet werden. Die Aufstellung dieses Satzes, den ich ebenfalls vertrete, machte es wünschenswerth, die Mitbetheiligung der Galle an der Eisenausscheidung aufs Neue und zwar möglichst genau zu untersuchen. Da, wie aus meinen Untersuchungen folgt, keines der üblichen Eisenpräparate in die Galle übergeht, so bleibt uns für die Beurtheilung der Resorption eines Präparates nur die chemische Untersuchung des Harns übrig, und damit gewinnen die Abhandlungen von Damaskin, Busch und Kumberg, die gezeigt haben, welche Präparate in den Harn übergehen, und wie das nachgewiesen wird, natürlich noch mehr an Wichtigkeit.

8) Was Hämol und Hämogallol anlangt, so habe ich wahrscheinlich gemacht, dass beide ganz wie das Hämoglobin nach der unzweifelhaften Resorption im Darmcanal im Organismus sich in einen gefärbten eisenfreien und in einen ungefärbten eisenhaltigen Atomcomplex zerlegen. Das eisenhaltige geht nicht oder nur in Spuren durch die Galle fort, der eisenfreie aber wohl ausschliesslich durch die Galle in Form von Gallenfarbstoff. Die Galle wird dabei dickflüssiger. Somit ergiebt sich

9) der wichtige Satz, dass bei Patienten mit Neigung zur Gallensteinbildung Hämoglobin, Hämogallol, Hämol und blut- oder hämatinhaltige Nahrungsmittel möglichst zu meiden sind.

IV.

Beiträge zur Kenntniss der Mutterkornwirkung.

Eine mit Unterstützung der Elizabeth-Thompson-Stiftung ausgeführte Experimentaluntersuchung

von

A. Grünfeld aus Kischinew,

I. Assistenten des Institutes.

Seit Prof. R. Kobert[1]) im Jahre 1884 das complicirte Bild der Mutterkornvergiftung zu zerlegen sich bemüht hat [180], sind noch von Niemand sonst grössere Versuchsreihen über diesen Gegenstand veröffentlicht worden. Ich folgte daher gern der Aufforderung, neue derartige Versuche anzustellen, um namentlich zu ergründen, 1) ob in der That der gangränöse Ergotismus auf Sphacelinsäure beruht; 2) wie diese so merkwürdige Gangrän zu Stande kommt; 3) ob dieselbe mit Rückenmarksveränderungen besonderer Art verbunden ist.

Ohne mich mit einleitenden Bemerkungen unnöthig aufzuhalten, beginne ich gleich mit der Mittheilung meiner Versuche, zu deren Verständniss ich allerdings die Bekanntschaft mit den Arbeiten Kobert's (180 ff.) voraussetzen muss. Ich habe zwar auch eine historische Uebersicht über die Mutterkornfrage als Einleitung zu nachstehender Arbeit geschrieben. Dieselbe ist aber zu voluminös, um hier Platz finden zu können. Sie erscheint daher gesondert in der Pharmaceutischen Post (1892) und ich erlaube mir auf dieselbe hiermit zu verweisen.

I. Protokolle der Thierversuche.

Ich habe mich bemüht, mit recht verschiedenen Mutterkornpräparaten Vergiftungen anzustellen. Ich bemerke ausdrücklich, dass ich nicht etwa die Versuche oder Präparate, welche mir nicht zur Theorie zu passen schienen, verworfen habe; sondern ich habe ohne Vorurtheil die Präparate ausgewählt und keinen Versuch unterdrückt. Ich glaube, dass gerade dadurch die Einzelheiten meiner Protokolle an Interesse gewinnen. Ich führe dieselben in zwei Abtheilungen an, da sie in zwei von einander getrennten Zeitperioden ausgeführt worden sind.

---

[1]) Ich gebe am Schlusse der Arbeit ein geordnetes Verzeichniss der neueren Litteratur über Mutterkorn (vom Jahre 1866 bis 1890) und werde daher im Text, wo ich auf einzelne Arbeiten dieses Verzeichnisses zu verweisen habe, nur die Nummern derselben und zwar in eckigen Klammern [ ] anführen.

A. Versuche der ersten Zeitperiode (1888).

In dieser wurden die Thiere vergiftet mit
1) Pulvis Secal. cornuti (cum oleo);
2) Extractum Secal. cornuti cornutino-sphacelinicum „Kobert“;
3) Pulvis Sec. cornuti spiritu vini extractus „Kobert“;
4) Acidum sphacelinicum „Kobert“.

Was das sub 1) angeführte Präparat anlangt, so bereitete ich täglich eine frische Portion davon aus Secale cornutum der Ernte von 1887, welches in kleinen Quanten durch die russische Apothekergesellschaft aus Petersburg bezogen wurde. Ich verschrieb mir deswegen immer nur kleine Portionen, weil in der genannten Handlung das Mutterkorn besser aufbewahrt wird, als ich selbst dazu im Stande war, d. h. in einem kühlen luftigen dunkeln Raume. Die übrigen drei Präparate wurden von der Firma Gehe & Co. in Dresden-Neustadt bezogen und waren zum Zweck meiner Versuche genau nach den Vorschriften von Prof. Kobert hergestellt worden, und zwar enthielt das Extractum cornutino-sphacelinicum in einem Gramm die gesammte Menge von Cornutin und Sphacelinsäure, welche in 7—8 g Mutterkorn enthalten sind.

Zu Versuchsthieren wurden Hähne und Ferkel gewählt. Ich zog diese Thiere deswegen anderen vor, weil man bei ihnen die zu erwartenden Folgen der Vergiftung, wie klein diese anfänglich auch sein mögen, am deutlichsten beobachten kann; bei ersteren namentlich am Kamm, bei letzteren an den Ohrmuscheln und den Pfoten. Ausserdem ist es viel leichter Hähne und Ferkel mit Mutterkorn zu vergiften als z. B. Hunde. Im Ganzen wurden zu den Versuchen dieser Zeitperiode zehn Hähne und fünf Ferkel verwendet.

Um pathologische Veränderungen an den Versuchsthieren besser feststellen und von normalen Vorkommnissen unterscheiden zu können, liess ich von dieser Zahl der Thiere einem Hahn und einem Ferkel nur gewöhnliches Futter (in gleicher Güte und Menge wie den anderen Thieren) ohne Gift reichen und hatte auf diese Weise für das Verhalten der Thiere in vita, sowie für den makroskopischen und mikroskopischen Sectionsbefund die beste Controlle. Die Präparate der normalen Thiere wurden zum Zweck des Mikroskopirens natürlich ebenso behandelt wie die der vergifteten. Die Thiere wurden, so weit es möglich war, langsam vergiftet, um sicher anatomische Veränderungen zu erzielen. Bei den meisten wartete ich den Exitus letalis ab; nur zwei Ferkel wurden, nachdem sie eine genügende Menge des Giftes erhalten hatten, durch Chloroform getödtet und sofort secirt, um alle Theile möglichst frisch härten zu können. Die Hähne bekamen als Nahrung gewöhnliches Körnerfutter, für die Ferkel aber bereitete ich jeden Tag frisch ein Gemisch aus gekochtem, gebratenem Fleisch, Knochen, Brod, Mehl, Grütze, Kohl und Gemüse als Nahrung, welche von ihnen mit Begierde verzehrt wurde. Die Hähne bekamen sowohl Pulv. Sec. corn. als auch die andern Präparate in Form von Pillen, welche für jede Darreichung kurz vorher mit Hülfe von Wasser und Mehl hergestellt wurden; den Ferkeln aber führte ich das Gift in

Milch zerrührt vermittelst einer Sonde in den Magen ein, mit einziger Ausnahme des Pulv. Sec. corn. spir. vini extract., welches unter Milch gerührt, spontan gefressen wurde. Nahrung, welcher andere Präparate von Secale cornutum selbst nur in geringer Menge beigemengt waren, berührten die Thiere nicht.

Wie gross die Menge des Secale cornutum und seiner Präparate war, welche die Thiere während der Zeit bekommen haben und welche Erscheinungen infolge der Vergiftung sich einstellten, ist in den einzelnen Protokollen angegeben. Zuerst folgen die Versuche an Hähnen und dann die an Ferkeln. In den Protokollen findet sich mehrfach erwähnt, dass die Thiere nicht frassen; jedoch ist keins der Thiere an Verhungern gestorben, da der Verdauungstractus niemals leer gefunden wurde.

Versuch I. Hahn. Gewicht 1300 g. Den 2. I. 1888, Morgens, verschluckte das Thier 10 ihm gereichte Pillen, die aus 2,0 g Extractum cornutino-sphacelin. „Kobert" bereitet worden waren. — 3. I.: Der Hahn ist etwas matt. Vor dem Füttern wurden 2,0 g des genannten Extracts gereicht. — 4. I.: Der Kamm ist sehr schwach violett verfärbt. Der Hahn ist ziemlich munter. Er bekommt 2,0 g Extract. — 5. I.: Der Kamm ist intensiver verfärbt als am 4. I. Das Thier ist ganz munter und frisst ziemlich gut. Der Hahn bekommt in 2 Portionen 3,0 g Extract. — 6. I.: Der Hahn ist matt. Die vordere Partie des Kammes ist intensiver verfärbt als die hintere. Es wird kein Extract gereicht. — 7. I.: Der Hahn ist etwas munterer und frisst ziemlich gut. Er bekommt 2,0 g Extract. — 8. I.: Der Hahn ist ziemlich munter. Die Verfärbung des Kammes und namentlich der vorderen Partie desselben ist intensiver als früher. Zugleich ist hier auch ein heller Rand wahrzunehmen. — 9. I.: Der Hahn ist ganz munter und frisst gut. Er bekommt in 2 Portionen 4,0 g Extract. — 10. und 11. I.: Der Hahn ist etwas matt und frisst nicht besonders gut; er bekommt daher kein Extract.

Vom 12. I. an wurde der Hahn mit Pulv. Sec. corn. vergiftet. Der Hahn bekommt in 2 Portionen die aus 10,0 g Secale cornutum bereiteten Pillen. — 13. I.: Er ist matt, frisst aber ziemlich gut. Der Kamm ist dunkelviolett verfärbt. Das Thier bekommt daher heute kein Mutterkorn. — 14. I.: Der Hahn ist matt und frisst wenig. Die obere Hälfte des Kammes ist ganz schwarz gefärbt, die untere aber nicht. Die Verfärbung ist gänzlich verschwunden. Das Thier bekommt kein Secale cornutum. — 15. und 16. I.: Der Hahn ist etwas munterer. Er bekommt kein Mutterkorn. — 17. und 18. I.: Derselbe Zustand. — 20. I.: Der Hahn frisst ganz gut und bekommt in 2 Portionen 10,0 g Secale cornutum. — 21. I: Der Hahn bekommt in 2 Portionen 10,0 g Mutterkorn. — 22. I: Der Hahn ist ganz munter und bekommt in 2 Portionen 10,0 g Secale cornutum. — 23. I.: Der Hahn ist matt. Die schwarze Farbe des Kammes ist intensiv und an der vorderen Hälfte desselben sind die Spitzen wie verbrannt. Der Hahn bekommt kein Mutterkorn. — 24. I.: Der Hahn ist sehr matt und frisst nichts. Er bekommt kein Secale. — 25. I.: Dasselbe. — 26. I.: Der Hahn bekommt in 2 Portionen 10,0 Secale cornutum. — 27. I.: Der Hahn ist stark abgemagert. Die Spitzen des Kammes (der vorderen Partie) sind stark mumificirt. Das Thier ist ganz matt und bekommt daher kein Mutterkorn. — 28. I.: Derselbe Zustand. — 29. I.: Der Hahn ist sehr matt. Mit der Hand angerührt, fällt er um und kann dann nicht von selbst wieder aufstehen. Die obere Hälfte des Kammes ist stark mumificirt. Die Bartlappen sind eingetrocknet. Das Thier frisst nichts, bekommt auch kein Secale cornutum. — 30. I.: Morgens. Der Hahn ist immer noch matt. Mit der Hand angerührt fällt er um. Er geht sehr langsam und hält dabei den Fuss länger in der Luft als ein gesunder Hahn. Es ist jedoch keine Ataxie wahrzunehmen. Man muss sich diesen Gang wohl dadurch erklären, dass der Allgemeinzustand ein sehr geschwächter ist. Die Flügel hängen bis zum Boden herab. Der Hahn frisst gar nichts. Abends derselbe Zustand. — 31. I.: Derselbe Zustand. — I. 2.: Morgens wird der Hahn todt vorgefunden.

Die Section wurde den 1. II. Morgens vorgenommen und ergab Folgendes: Leiche stark abgemagert (750 g schwer), ist aber nicht

icterisch und auch nicht ödematös. Aeusserliche Zeichen von Gangrän finden sich am Kamm, welcher an den Rändern tief schwarz verfärbt und stark eingetrocknet ist. Reactive Entzündung fehlt. Dasselbe gilt für die Bartlappen. Am Respirationstractus sind keine besonderen Veränderungen wahrzunehmen. Ebensowenig am Circulationsapparat. Auffallende Veränderungen finden sich am Digestionstractus: Spitze der Zunge deutlich defect, weisslich verfärbt. In der Speiseröhre mehrere ausgedehnte Blutungen in die Muscularis. Im ziemlich mit Körnern ausgefüllten Kropfe finden sich nach sorgfältiger Entleerung des Inhaltes eigenthümliche abgestossene Gewebsstücke von gelber Farbe und von mehreren Centimeter Länge. Der Kropf selbst ist im höchsten Grade von Ulcerationen zerfressen, die durch die gesammte Dicke desselben hindurchgehen. Von normaler Schleimhaut ist eigentlich nichts zu sehen. Im Vormagen die Follikel zum Theil geschwellt. Im eigentlichen Magen nichts Besonderes. Dagegen dicht unter demselben beginnt im Dünndarm eine, sich etwa 15 cm fortsetzende, starke Röthung der Schleimhaut, von der sich makroskopisch nicht bestimmen lässt, ob sie nur auf Hyperämie beruht. In den tiefer gelegenen Stellen des Darmes, nur an einzelnen Stellen, ähnliche Processe. Das Rückenmark sehr weich; es wird stückweise in Müller'sche Flüssigkeit gebracht.

Epikrise. Bei Fütterung mit 15,0 g Extract. cornutino-sphacelinicum „Kobert" und 50,0 g frischem Pulv. Sec. corn. traten beim Hahn binnen 30 Tagen gangränöse Veränderungen am Kamm, den Bartlappen und dem Kropf ein, worauf der Tod erfolgte.

Versuch 2. Hahn. Gewicht 1610 g. 4. I. 1888 bekommt das Thier in Form von Pillen 1,0 g Extract. cornutino-sphacelinicum „Kobert." — 5. I.: Der Hahn bekommt 1,0 desselben Extracts. — 6. I.: Es ist nichts Besonderes am Hahne wahrzunehmen. Er bekommt 1,0 Extract. — 7. I.: Der Hahn ist ganz munter; er bekommt 1,0 g Extract. — Vom 8. I. bis zum 11. I. bekommt der Hahn täglich je 1,0 g Extract. Die ganze Zeit über ist das Thier ganz munter und frisst sehr gut. — 12. I.: Bekommt der Hahn in 2 Portionen 5,0 g Extract. — 13. I: Der Kamm scheint bläulich verfärbt zu sein. Der Hahn frisst ganz gut. Er bekommt in 2 Portionen 5,0 g Extract. — 15. I.: Er scheint etwas matt zu sein, frisst aber ganz gut. Er bekommt heute kein Extract. — 16. I.: Er ist matt. Der Kamm ist violett verfärbt. Das Thier bekommt kein Extract. — 17. I: Der Hahn ist wieder munter. Er bekommt in 2 Portionen 5,0 Extract. — 18. und 19. I.: Der Hahn ist ganz munter. Er bekommt kein Extract. — 20. I.: Derselbe Zustand. Das Thier bekommt in 2 Portionen 5,0 g Extract. — 21. I.: Der Hahn ist etwas matt und frisst wenig. Der Kamm ist dunkelviolett verfärbt. Das Thier bekommt in 2 Portionen 5,0 g Extract. — 22. I.: Der Hahn bekommt 5,0 Extract. — 23. I.: Das Thier ist matt. Der Kamm ist dunkelblau verfärbt. — 24. I.: Die Verfärbung des Kammes ist intensiver als vorher. — 25. I: Der Hahn bekommt 5,0 g Extract. — 26. I.: Er ist matt und frisst wenig. Der Kamm ist an einigen Stellen schwarz verfärbt. — 27. I.: Der Hahn bekommt 5,0 g Extract. — Vom 28. I. bis zum 8. II. bekommt er kein Extract. Er frisst ziemlich wenig und ist matt. — 9. II.: Das Thier ist stark matt und kann kaum gehen. — 10. II.: Morgens wird der Hahn todt vorgefunden.

Section (sofort vorgenommen). Starke Abmagerung (900 g schwer). Bei äusserer Besichtigung der Zehen fällt am rechten Fusse, an der kleinen Zehe, eine nekrotische Stelle auf. Beim Einschneiden in dieselbe constatirt man Blutergüsse in das subcutane Gewebe. Am linken Fusse ist an der kleinen Zehe ebenfalls eine schwärzliche Verfärbung, die weit in die Tiefe reicht, wahrzunehmen. An den übrigen

Zehen sind die Veränderungen ähnlich, nur weniger hochgradig. Das subcutane Gewebe des Fussballens zeigt sich sehr ödematös und an einigen Stellen röthlich verfärbt. Der Kamm zeigt stark schwarze Verfärbung. Ebenso die Bartlappen, deren Ränder stark eingetrocknet sind. Bei der Entfernung der Haut zeigt sich, dass der Kropf nekrotisch perforirt ist und dass weit hin unter der Haut entzündliche Schwarten von gelblich-weisser Farbe entstanden sind. Es wird zunächst die perforirte Partie des Kropfes mit der Scheere weiter aufgeschlitzt; sie zeigt eine dunkelrothbraune, sehr veränderte Schleimhaut. Nach Eröffnen des Abdomens und der Brust zeigten sich nirgends irgend welche auffallende Veränderungen in den dadurch sichtbar werdenden Organen. Es wird jetzt Magen, Vormagen, Kropf und Speiseröhre in Zusammenhang herausgenommen. Dabei zeigt sich, dass ausser im Kropf nur noch im Vormagen auffallende Veränderungen vorhanden sind, indem hier die Schleimhaut fetzig abgelöst ist. Im eigentlichen Magen sowie im Darm sind keine Veränderungen wahrzunehmen. Dasselbe gilt auch vom Respirationstractus sowie vom Circulationsapparat. Das Rückenmark, welches makroskopisch keine auffallende Veränderungen zeigt, wird in Müller'sche Flüssigkeit gebracht.

Epikrise. Bei Fütterung binnen 40 Tagen mit 48,0 g Extract. cornutino-sphacelinicum „Kobert" trat beim Hahn unter denselben Erscheinungen und Veränderungen, wie bei Versuch 1, der Tod ein.

Versuch 3. Hahn. Gewicht 1650 g. Vom 16. I. 1888 an bis zum 26. V. wurde dem Hahn Pulv. Sec. corn. spir. vini extract. „Kobert", in Form von Pillen gereicht. Im Laufe von 130 Tagen bekam er 420,0 g des genannten Pulvers. Die ganze Zeit war das Thier vollkommen munter. An Gewicht hat es nicht abgenommen. Während dieser ganzen Zeit waren keine Veränderungen wahrzunehmen.

Epikrise. Das mit Alkohol ausgezogene Mutterkorn ist, trotzdem es doch die Gesammtmenge der Sclerotinsäure resp. Ergotinsäure in unzersetzter Form enthält, selbst in ungeheurer Dosis völlig unwirksam.

Versuch 4. Hahn. Gewicht 1430 g. Seit dem 16. I. 1888 wurden dem Thiere täglich 10,0—20,0 g Pulv. Sec. corn. (cum oleo) in Form von Pillen gereicht. Dieses Mutterkorn stammte aus der Umgegend Dorpats, von der Ernte des Jahres 1887. Dasselbe wurde erst im Januar aus dem Roggen herausgesucht. Der Roggen befand sich in einem trockenen Magazin und wurde vermuthlich oft mit Schaufeln bearbeitet, so dass das Mutterkorn ebenfalls sehr oft der Luft ausgesetzt war. Der Hahn bekam bis zum 8. II. Mutterkorn dieser Sorte. Während der ganzen Zeit war das Thier ganz munter. Keine besondere Erscheinungen konnte man wahrnehmen. Seit dem 8. II. bekam der Hahn dasselbe Präparat, aber hergestellt aus Secale cornutum der russischen Apothekergesellschaft, welches ebenfalls von der letzten Ernte stammte. In der Zeit vom 8. II. bis zum 13. V. wurde dem Hahn 230,0 g dieses Mutterkorns gereicht und zwar im ersten Monat bekam der Hahn 50,0 g, im zweiten 70,0 g, im dritten 110,0 g. Während dieser Zeit kam es mehrere Male vor, dass der Hahn matt wurde und dass sein Kamm schwach violett verfärbt war. In solchen Fällen wurde dann dem Thiere kein Mutterkorn gereicht, und es dauerte 2, manchmal aber auch 4 und noch mehr Tage, bis der Hahn wieder ganz munter wurde und die violette Verfärbung des Kammes vollständig verschwand. Aber die Erholung erfolgte immer und am Ende des Versuches war der Hahn vollkommen gesund.

Epikrise. Mutterkorn, welches fünf Monate alt ist, besitzt selbst bei monatelanger Darreichung kaum noch Giftwirkungen.

Versuch 5. Hahn. Gewicht 1120 g. Vom 3. II. 1888 ab wurde dieser Hahn mit Mutterkorn der letzten Ernte vergiftet. — 3. II.: Bekommt das Thier in 2 Portionen 10,0 g Pulv. Sec. corn. (cum oleo). — 6. II.: Bekommt der Hahn 10,0 g Sec. corn. — 9. II.: Bekommt das Thier 10,0 g Sec. corn. — 11. II.: Der Hahn ist etwas matt. Der Kamm sieht ganz blass aus. — 12. 13. und 14. II.: Derselbe Zustand. Der Hahn bekommt kein Secale. — 15. II.: Der Hahn bekommt 10,0 g Mutterkorn. — 16. II.: Bekommt das Thier wieder 10,0 g Secale. Der Kamm sieht immer blass aus. — 17. II.: Der Hahn scheint etwas matt zu sein und frisst nicht besonders gut. Bekommt kein Secale. — 18. II.: Derselbe Zustand. — 19. II.: Der Hahn ist sehr matt und frisst wenig. Er bekommt kein Secale. 20. und 21. II.: Derselbe Zustand. — 22. II.: Der Hahn bekommt in 2 Portionen 10,0 g Secale. — 23. II.: Das Thier ist matt. Der Kamm ist schwach violett verfärbt. Bekommt kein Sec. corn. — 24. II.: Derselbe Zustand. — 25. II.: Der Hahn bekommt in 2 Portionen 10,0 g Secale. — 26. II.: Der Hahn ist matt. Die Flügel hängen ein wenig herab. Frisst nur wenig. Der Kamm ist schwach violett verfärbt. Bekommt kein Mutterkorn. — 27. II.: Der Kamm ist intensiver verfärbt und die Flügel hängen mehr herab als am 26. II. — 28. II.: Der Hahn ist ganz matt und frisst wenig; er kann nicht stehen. Die Flügel hängen bis zum Boden herab. — 29. II.: Morgens ist der Hahn ganz matt, kann sich nicht auf den Beinen halten, sondern fällt bald um. Er frisst gar nichts. Der Kamm ist an der hinteren Hälfte intensiv violett, während er an der vorderen nur schwach violett verfärbt ist. — 29. II. 3 h. Nachm.: Der Hahn wird todt vorgefunden.

Section (nach 2 Stunden vorgenommen). Starke Abmagerung des ganzen Thieres (720 g schwer). Der Kamm zeigt eine intensiv violette Verfärbung an seiner hinteren Hälfte, während an der vorderen dieselbe ganz schwachviolett ist. Bei äusserer Besichtigung der Zehen fällt am linken Fusse, an der kleinen Zehe, eine scheinbar nekrotische schwärzliche Stelle auf. Beim Einschneiden in dieselbe zeigen sich Blutergüsse in das subcutane Gewebe. An den übrigen Zehen sind keine Abnormitäten wahrzunehmen. Am Digestionstractus sind folgende Veränderungen auffallend. Im Kropfe findet man an mehreren Stellen Schleimhautdefecte, von denen einige schon ein wenig verheilt (narbig) sind; die Mucosa und Submucosa ist in der Umgebung dieser Stellen infiltrirt. Ferner sind entzündliche Stellen entsprechend den Geschwüren auch in der Muscularis wahrnehmbar. Im Vormagen und Magen nichts Abnormes. Die Schleimhaut des Duodenums sowie einzelner Stellen des Darms ist stark geröthet. Am Respirationstractus sowie Circulationsapparat nichts Abnormes wahrnehmbar. Vom Rückenmark wird der ganze Lumbalsowie Dorsaltheil unbeschädigt herausgenommen und in Müller'sche Flüssigkeit gebracht.

Epikrise. Bei Fütterung im Laufe von 26 Tagen mit 70,0 g 5 Monate altem Mutterkorn wurde endlich der Tod des Hahnes hervorgerufen. Die anfangs sehr schwach ausgesprochenen Vergiftungssymptome, wie Verfärbung des Kammes, Mattigkeit und Appetitlosigkeit, traten erst nach Darreichung von 30,0 g auf. Deutlicher ausgesprochen wurden sie erst nach Darreichung von noch 40,0 g des genannten Präparates, was auch zum Tode führte. Das Präparat muss also als sehr schwach wirkend bezeichnet werden.

Versuch 6. Hahn. Gewicht 1470 g. In der Zeit vom 22. II. bis zum 27. IV. 1888 wurden dem Hahn im Ganzen 50,0 g Extractum corn.-sphacelin., bereitet aus Mutterkorn der vorjährigen Ernte, gereicht. Während der ganzen Zeit war das Thier ganz munter. Es kam wohl vor, dass der Kamm zeitweise violett verfärbt war, aber nach einigen Tagen verschwand diese Verfärbung stets wieder. In der Zeit vom 27. IV. bis zum 17. V. bekam derselbe Hahn im Ganzen 6,0 g Acidum

sphacelinicum; aber nicht nach der Vorschrift von Kobert, sondern nach der von Bombelon bei Gehe & Co. in Dresden angefertigt. Der Hahn fühlte sich auch während dieser Zeit anscheinend gut. Die ganze Zeit frass er gut und war ganz munter.

Epikrise. Das Extr. corn.-sphacelinicum ist 10 Monate nach der Ernte nur noch schwach wirksam, so dass von einem Hahne die doch recht grosse Menge von 50 g vertragen wird. Die nach Bombelon's Vorschrift bereitete Sphacelinsäure ist in der Dose von 6 g, binnen 20 Tagen verabfolgt, ganz unwirksam.

Versuch 7. Hahn. Gewicht 1430 g. Vom 22. II. 1888 ab wurde der Hahn binnen 56 Tagen mit 110,0 g Pulv. Sec. corn. (cum oleo) vergiftet, ehe er starb. Während dieser Zeit zeigten sich dieselben Erscheinungen, wie bei dem Hahne von Versuch 5. Ich führe daher dieses Protokoll, da es nur Wiederholungen enthalten wird, nicht so ausführlich an. Gewicht der Leiche 980 g. Auch der Sectionsbefund gleicht vollständig dem von Versuch 5 (p. 6).

Epikrise. Sechs Monate nach der Ernte wirkt das Mutterkorn nur noch sehr schwach, so dass man über 100 g verfüttern muss, um einen Hahn zu tödten.

Versuch 8. Hahn. Gewicht 2050 g. Vom 24. II. 1888 an wurde dem Hahn Extractum cornutino-sphacelinicum gereicht. Bis zum 29. III. bekam das Thier 50,0 g des Extracts. Während dieser ganzen Zeit war der Hahn munter und hat gut gefressen. Dieser Zustand dauerte bis zum 27. IV. 1888. — 27. IV.: Bekommt der Hahn 2,0 g Sphacelinsäure „Kobert" (Ernte 1887). — Schon den 28. IV. Nachm. war der Hahn matt und frass ganz wenig. 29. IV.: Morgens ist der Hahn matt und frisst wenig. Die hintere Partie des Kammes ist dunkelviolett verfärbt. Abends ist er matt und frisst gar nichts. Die Flügel hängen herab. — 30. IV.: Der Hahn ist matt. Die Flügel hängen stärker herab. — Das Thier frisst gar nichts. Die Bartlappen sind an einigen Stellen dunkelviolett verfärbt. — 1. V.: Derselbe Zustand. — 2. V.: Der Hahn ist matt. Die hintere Partie des Kammes ist intensiver als vorher verfärbt, zugleich auch etwas eingetrocknet. — 3. V.: Der Hahn hat sich etwas erholt. — 4. V.: Das Thier ist ziemlich munter. — 5. V.: Der Hahn bekommt in 2 Portionen 2,15 Sphacelinsäure. — 6. V.: Der Hahn ist ganz matt und kann sich auf den Beinen nicht halten. Die Augen sind geschlossen. Er schüttelt immerwährend mit dem Kopf. Die dunkelviolett verfärbte Partie des Kammes nimmt zu. Das Thier frisst nichts. — 7. V.: Derselbe Zustand wie am 6. V. — 8. V: Dasselbe. — 9. V.: Der Hahn scheint etwas munterer zu sein. Die Augen sind nicht immer geschlossen; er schüttelt mit dem Kopf. Auf den Beinen kann sich das Thier noch nicht halten. Die Verfärbung des Kammes nimmt stark zu. Dasselbe geschieht mit den Bartlappen. Abends wurden dem Hahn zur Stärkung per os einige Pillen, aus Fleischextract und Mehl bereitet, gereicht. — 10. V.: Der Hahn ist etwas munterer als am 9. V. Er schüttelt noch mit dem Kopf. Auf den Beinen kann er sich nicht halten. Die Patellarreflexe sind erhalten. An den Beinen kann man Zuckungen wahrnehmen. — 11. V.: Derselbe Zustand. Das Thier bekommt wieder einige Pillen aus Fleischextract. — 12. V.: Morgens tritt unter starken Krämpfen der Tod ein.

Section (sofort vorgenommen). Starke Abmagerung (Gewicht 1350 g). Bei der äusseren Besichtigung starke dunkelviolette Verfärbung des Kammes. Die hintere Partie desselben ist stark eingetrocknet. Dasselbe gilt von den Bartlappen. Das Fettgewebe, welches auf der Lendenwirbelsäule unter der Haut liegt, ist von zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt. Die Zungenspitze ist defect und weisslich verfärbt. Am Kropfe, Vormagen und Magen nichts Abnormes wahrzunehmen. Die Cloake stark gefüllt, enthält harten Koth. Die Schleimhaut derselben sowie die des unteren Dickdarmabschnittes stark entzündet. Sonst sind makroskopisch keine Abnormitäten wahr-

zunehmen. Das Rückenmark wurde in toto herausgenommen und in Müller'sche Flüssigkeit gebracht.

Epikrise. Bei Fütterung binnen 63 Tagen mit 50,0 g Extract. cornut.-sphacel., 7—10 Monate nach der Ernte, in grösseren Zwischenpausen gereicht, wurden keine Vergiftungssymptome erzielt; dagegen erfolgten nach Darreichung von 4,15 g Acidum sphacelinicum aus Mutterkorn derselben Ernte noch zu dieser Zeit binnen 14 Tagen charakteristische Vergiftungssymptome und darauf Tod des Thieres. Diese Sphacelinsäure war im Gegensatz zu der von Versuch 6 nicht nach der Vorschrift von Bombelon, sondern nach der von Kobert dargestellt.

Versuch 9. Hahn. Gewicht 1450 g. In der Zeit vom 12. III. bis zum 29. IV. 1888 wurden dem Hahn 60,0 g Extractum cornut.-sphacelin. gereicht. Während dieser Zeit kam es mehrere Mal vor, dass die Spitzen des Kammes dunkelviolett verfärbt waren. In solchen Fällen wurde die Fütterung mit Extract ausgesetzt und die Verfärbung verschwand. Fast die ganze Zeit war der Hahn trotz der Verfärbung aber ganz munter. — Am 29. IV. bekommt das Thier in 2 Portionen 1,2 g Sphacelinsäure „Kobert", bezogen von Gehe & Co. Schon am Abend desselben Tages ist eine kleine Partie des Kammes dunkelviolett verfärbt. Der Hahn ist sonst aber ganz munter. — 30. IV.: Die dunkelviolett verfärbte Partie des Kammes hat stark zugenommen; die Bartlappen sind auch an einigen Stellen dunkelviolett verfärbt, der Hahn frisst ziemlich wenig, ist sonst aber ganz munter. — 1. V.: Der Hahn ist matt, frisst wenig. — 2. V.: Derselbe Zustand. — 3. V.: Der Hahn hat sich etwas erholt und frisst ziemlich gut. Die dunkelviolette Verfärbung ist an den meisten Stellen verschwunden. — 4. V.: Der Hahn ist ganz munter. Es ist jetzt keine Spur von irgend welcher Verfärbung des Kammes wahrzunehmen. — 5. V.: Der Hahn bekommt in 2 Portionen 1,6 g Sphacelinsäure „Kobert" von Gehe & Co. An demselben Abend zeigte sich eine grössere Partie des Kammes dunkelviolett verfärbt, der Hahn frisst ziemlich wenig und ist etwas matt. — 6. V.: Der Hahn ist immer matt und frisst nichts. — 7. V.: Der Hahn ist sehr matt und kann sich auf den Beinen nicht lange halten. Die Flügel hängen schlaff herab. Die Augen sind meistentheils geschlossen. Das Thier frisst gar nichts. — 8. V.: Derselbe Zustand. — 9. V.: Morgens ist das Thier todt.

Section, bald am Morgen vorgenommen. Gewicht der Leiche 1400 g. Der Befund war derselbe wie bei Versuch 8 (p. 7), woher ich ihn nicht in toto anführe. Das Rückenmark wurde in toto herausgenommen und in Müller'sche Flüssigkeit gebracht.

Epikrise. Dieser Versuch bestätigt vollständig die Ergebnisse des Versuches 8 (p. 7), d. h. er beweist, dass die Kobert'sche Sphacelinsäure noch nach 9 Monaten sehr wirksam ist, während das Extr. corn.-sphac. schon vorher seine Wirksamkeit fast ganz eingebüsst hat.

Versuch 10. Ferkel. Gewicht 5090 g. Geworfen am 25. XII. 1887. Seit dem 27. I. bis zum 30. V. 1888 wurde dem Thier Pulv. Sec. corn. spiriti vini extract. „Kobert" gereicht. In der ersten Zeit bekam das Thier Portionen von 15,0 täglich. Die Portion stieg allmählich, bis sie an den letzten Tagen 100,0 erreichte. Für die ganze Zeit bekam das Thier 1955,0 g des genannten Pulvers. Während dieser 123 Tage war gar nichts Besonderes am Thiere wahrzunehmen. Die ganze Zeit war es ganz munter und bei vorzüglichem Appetit. — Am 31. V. wurde es chloroformirt, getödtet und sofort secirt.

Section. Gewicht der Leiche 19950 g. Es ergab sich ein durchaus normaler Befund. Das Rückenmark wurde in toto und unbeschädigt in die Müller'sche Flüssigkeit gebracht.

Epikrise. Mit Alkohol ausgezogenes Mutterkorn, welches dadurch von Oel sowie von Cornutin und Sphacelinsäure befreit worden

ist, die Ergotinsäure resp. Sclerotinsäure aber noch in toto und zwar in unzersetzter Form enthält, ist selbst in der Dose von fast 2 kg im Januar bis Mai nicht mehr giftig, sondern hat lediglich die Bedeutung eines Nahrungsmittels.

Versuch II. Ferkel. Gewicht 4570 g. Geworfen am 25. XII. 1887. Vom 28. I. 1888 an wurde das Thier mit Pulv. Sec. corn. (cum oleo) der Ernte 1887 gefüttert. Bis zum 26. III. bekam das Ferkel 250,0 g Mutterkorn. — 26. III.: An den hinteren Pfoten und zwar an den grossen Zehen derselben sind dunkelviolett verfärbte Flecken wahrzunehmen. — 28. III.: Die Flecken sind vergrössert. — 29. III.: Es sind ebensolche Flecken an den vorderen Pfoten wahrzunehmen. — 2. IV.: Die Flecken sind ganz verschwunden und an deren Stellen sind kleine Grübchen, also Defecte vorhanden. Das Thier ist sonst ganz munter, frisst recht gut. Die Sehnereflexe sind erhalten. — 4. IV.: Hier bekommt das Thier 10,0 Sec. corn. — 6. IV.: An den vorderen Pfoten sind neue dunkelviolette Flecken wahrzunehmen. — 7. IV: Die Flecken sind verschwunden. Das Thier bekommt 10,0 g Sec. corn. — 9. IV.: Es bekommt 15,0 g Mutterkorn. Das linke Ohr und zwar dessen Spitze (2—3 cm) ist dunkelviolett verfärbt. Auch an der Nase, mehr am Rande derselben ist eine dunkelbraun verfärbte Stelle wahrzunehmen. Sonst ist das Thier ganz munter und frisst sehr gut. — Vom 11. bis zum 28. IV. wurde dem Ferkel 173,0 g Sec. corn. gereicht. — 28. IV.: An der rechten hinteren Pfote, an der grossen Zehe derselben, sind 2 schwarzbraune Flecken wahrzunehmen. Das Thier ist sonst ganz munter. — 29. IV.: Es bekommt 22,0 g Sec. corn. Die dunkelviolett verfärbte Stelle am linken Ohre hat zugenommen und umfasst mehr als ein Drittel der ganzen Ohrmuschel. — 2. V.: Das Thier bekommt 24,0 g Sec. corn. An den Zehen der hinteren Pfoten sind grosse schwarze Flecken wahrzunehmen. Das Thier ist ganz munter und frisst gut. — 3. V.: Es bekommt 26,0 g Mutterkorn. — In der Zeit vom 28. I. bis zum 4. V. bekam also das Thier 532,0 g Mutterkorn.

4. V.: Dem Thier wird 3,0 Extract. corn.-sphacelin. eingeführt. Bald darauf wird es etwas matt. Nach 2 Stunden erholte es sich aber vollkommen. — Den 5. und 7. V. bekam das Thier 11,0 g Extract. — 9. V.: Das Thier ist etwas matt, frisst aber ziemlich gut. An den hinteren Pfoten sind mehrere schwarze Flecken wahrzunehmen. Gegen Abend war das Thier schon wieder ganz munter. Das Gewicht des Thieres beträgt jetzt 10,200 g. — 25. V.: Es bekommt 2,2 g Sphacelinsäure „Kobert“ und ist am 25. und 26. V. ganz munter. — 26. V.: Nachm. bekommt das Thier 2,1 g Sphacelinsäure. — 27. V.: Morgens erhält es 3,1 g Sphacelinsäure. Abends ist es etwas matt, bis zum nächsten Morgen erholt es sich aber wieder. — 28. V.: Morgens bekommt das Thier 3,8 g Sphacelinsäure. — 29. V.: Morgens ist es etwas matt, frisst aber gut. Abends ist es wieder ganz munter. — 30. V: Morgens bekommt das Thier 3,5 g Sphacelinsäure. Bald nach dem Einführen desselben ist das Thier ganz matt und frisst gar nichts. Es ist eine deutliche Schwäche der Hinterbeine nachweisbar. Von Zeit zu Zeit hat das Thier Zuckungen. In diesem Zustand verbleibt es bis 5 Uhr Abends, wo der Tod erfolgt.

Section (sofort vorgenommen). Gewicht der Leiche 8750 g. Bei äusserer Besichtigung findet man an beiden vorderen sowie an den hinteren Pfoten und zwar an den grossen Zehen derselben, grosse schwarzbraun verfärbte Stellen, welche beim Einschneiden in der Tiefe ebenso gefärbt erscheinen. Die linke Ohrmuschel ist bis zur Hälfte dunkelviolett verfärbt und eingetrocknet. Beim Eröffnen der Bauchhöhle fällt eine starke Röthung der Aussenfläche des Darms auf, und beim Eröffnen des Dünn-, sowie Dickdarms sieht man auch eine starke Röthung und Succulenz der Schleimhaut. Magen und Oesophagus normal. Leber ebenfalls. Nieren blass, ohne Veränderungen. Milz etwas grösser als normal. In der Brusthöhle beiderseits, sowie in der Herzbeutelhöhle nur einige Tropfen wässrigen Serums. Lungen normal. Das Herz ist beiderseits ganz leer.

Herzfleisch stark blass. Zunge normal. Trachea und Kehlkopf blass, sonst keine Veränderungen. Das Rückenmark scheint makroskopisch ganz normal zu sein. Dasselbe wird in toto und unbeschädigt herausgenommen und in Müller'sche Flüssigkeit gebracht.

Epikrise. Erst nach Darreichung von 250 g dreivierteljahr alten Mutterkorns sind beginnende Vergiftungssymptome wahrzunehmen, die aber schon nach 6 Tagen wieder schwinden. Erst bei weiterer Fütterung von noch 173 g Mutterkorn nehmen die Symptome zu. Nach Einführung von 11 g Extract. corn.-sphacelin. aus Mutterkorn gleichen Alters treten ganz schwach ausgesprochene Vergiftungssymptome auf, die sich nach Einführung von 15 g Acidum sphacelinicum „Kobert" (binnen 5 Tagen) steigerten und zum Tode führten. Im April und Mai ist also nur mit Kobert'scher Sphacelinsäure eine sichere Vergiftung bequem erzielbar.

Versuch 12. Ferkel. Gewicht 5110 g. Geworfen den 4. II. 1888. Seit dem 7. II. 1888 wurde dem Thiere Extract. Sec. corn. corn.-sphacelin. gereicht. Bis zum 27. III. bekam das Ferkel 25 g Extract. — 27. III.: Das Thier scheint etwas matt zu sein, frisst aber noch gut. — 28. III.: Die Ohrenspitzen sind dunkelviolett verfärbt. — 31. III.: Die Ohrenspitzen sind ganz eingetrocknet. — 2. IV.: Die nekrotische Stelle der Ohrmuscheln hat stark zugenommen und hat eine Grösse von 3—4 cm erreicht. Das Thier ist ganz munter und frisst recht gut. — 7. IV.: Das Thier bekommt 5,0 Extract. Die nekrotische Stelle an den Ohren hat eine noch grössere Ausdehnung eingenommen. — 27. IV.: Die nekrotischen Stücke fallen spontan ab. Das Thier ist munter und frisst gut. — 2. V.: Das Thier bekommt 5,0 g Extract. — 3. V.: Die nachgebliebenen Ohrmuscheln sind ein wenig zusammengerollt. — 4. V.: Das Thier bekommt 5,0 Extract. — 5. V.: Die Ohrmuscheln sind mehr zusammengerollt als am 3. V. — Vom 7. V. bis zum 26. bekommt das Thier 45,0 g Extract, ohne dass jedoch neue wesentliche Vergiftungserscheinungen auftreten. — 26. V.: Die Ohrmuscheln sind ähnlich wie am 5. V. stark zusammengerollt. — Allgemeinbefinden unverändert. — 31. V.: Das Thier wird in der Chloroformnarkose getödtet und secirt.

Section (sofort vorgenommen). Gewicht der Leiche 11050 g. Bei äusserer Besichtigung findet man an den Vorder- sowie an den Hinterpfoten, und zwar an den grossen Zehen derselben, einige circumskripte blaugrau verfärbte Stellen von etwa 1,0—1,5 cm Durchmesser. Beide Ohrmuscheln sind nur noch weniger als zur Hälfte vorhanden und stark zusammengerollt. Beim Eröffnen der Bauchhöhle fällt eine starke Röthung und Schwellung des Dünndarms auf, sonst ist in den übrigen Theilen des Darmes absolut nichts Abnormes wahrzunehmen. Die Milz ist grösser als normal. An der Leber sowie an den Nieren ist nichts Abnormes wahrzunehmen. In der Brusthöhle beiderseits sowie in der Herzbeutelhöhle sind ganz geringe Mengen wässrigen Serums enthalten. An den Lungen und am Herzen nichts Abnormes. Zunge und Speiseröhre ganz normal. Ebenso ist an der Trachea und Kehlkopf nichts Abnormes zu constatiren. Das Rückenmark wird in toto in Müller'sche Flüssigkeit gebracht.

Epikrise. Bei Fütterung mit 25 g Extract. Sec. corn. corn.-sphacelin. „Kobert", 7 Monate nach der Ernte, wurden binnen 20 Tagen deutlich ausgesprochene Vergiftungssymptome, die zum Abfallen der nekrotischen Ohrmuscheln führten, hervorgerufen. Dagegen konnten mit demselben Extract, aber 9 Monate nach der Ernte, binnen

19 Tagen mit einer fast doppelt so grossen Dosis (45 g) weitere solche deutlichen Vergiftungssymptome nicht hervorgerufen werden.

Versuch 13. Ferkel. Gewicht 5700 g. Geworfen den 4. II. 1888. Vom 7. III. 1888 wurde das Thier mit Extract. Sec. corn.-sphacelin. gefüttert. Bis zum 23. III. bekam es 40,0 g Extract. Während dieser ganzen Zeit waren keine besonderen Veränderungen am Thiere wahrzunehmen. Das Thier war immer ganz munter und frass ganz gut. Erst am 25. III. konnte man an den Ohrenspitzen gangränöse Stellen wahrnehmen. Anfangs nur 1 cm gross nahmen die nekrotischen Stellen der Ohren ziemlich rasch zu, so dass bald die Ohren etwas vertrocknet und zusammengerollt erschienen. — 4. IV.: Die Ohrenspitzen in einer Ausdehnung von etwa auf 3 cm werden vermittelst eines Rasirmessers abgeschnitten. Beim Abschneiden derselben verhält sich das Thier ganz ruhig, und es zeigt sich kein Tropfen Blut an der angeschnittenen Stelle. — Nach einigen Tagen ist fast ein Drittel der nachgebliebenen Ohrmuscheln eingetrocknet und zusammengerollt. Nicht destoweniger war das Thier die ganze Zeit über ganz munter und frass sehr gut. — Die Fütterung mit dem Extract wurde auf eine Zeit lang weggelassen. — Vom 2. V. bis zum 7. V. bekommt das Thier 15,0 Extract. — 7. V.: Abends ist an beiden Ohrmuscheln, an der Grenze der gangränösen und gesunden Partie, eine etwa 3 cm grosse spaltförmige Oeffnung wahrzunehmen. Das Thier ist etwas matt, frisst aber ziemlich gut. Die Sehnenreflexe sind erhalten. — 8. V.: Das Thier ist ganz matt. Die nekrotischen Partien beider Ohrmuscheln sind abgefallen, die nachgebliebenen Partien zeigen keine Spuren einer stattgehabten Blutung. Das Thier kann sich auf den Beinen nicht halten, es ist sehr matt und frisst gar nichts. Die Sehnenreflexe sind stark herabgesetzt. Nach 2 Stunden stirbt das Thier.

Section (sofort vorgenommen). Gewicht der Leiche 6100 g. Bei äusserer Besichtigung findet sich an der rechten Vorderpfote und der rechten Hinterpfote eine circumscripte blaugrau verfärbte Stelle von etwa 1 cm Durchmesser sowie an vielen anderen Stellen dieser und der anderen Zehen kleine Hautdefecte, von gangränösen Stellen herrührend. Am Fuss links hinten mehrere ausgedehnte Hautabschilferungen zum Theil mit Uebergang in gangränöse Geschwüre. Aehnliche Stellen finden sich auch an anderen Körperpartien, wo ein Druck nicht ausgeübt sein kann, z. B. auf dem Rücken. Die Schnauze ist theilweise blaugrau verfärbt, aber frei von Geschwüren. In der Umgebung des Anus ebenfalls zahlreiche kleine ähnliche Hautdefecte. Beide Ohrmuscheln sind nur zur Hälfte vorhanden, indem die Spitze des Ohres sich beiderseits abgestossen hat. Man sieht die noch nicht verheilte, aber nicht blutende Abstossungsstelle beiderseits. An den Augen nichts Besonderes. Pupillen mittelweit. Nach Eröffnung der Bauchhöhle fallen im Mesenterium eine Anzahl von Cysticercusblasen sowie zahlreiche gelblich-weisse Körnchen auf, welche zwischen den Blättern des Mesenteriums sitzen und sich zu einem gelblichen Brei zerdrücken lassen (Guanin?). Die Harnblase ist stark gefüllt mit hellgelbem klarem Harne. Die Gefässe des Mesenteriums des Darms, namentlich des Dünndarms sind beträchtlich injicirt. Magen normal. Die Schleimhaut des Darms durchweg blass. An einzelnen Stellen des Dünn- und Blinddarms sieht man im Gewebe derselben und zwar wahrscheinlich der Muskelschicht entsprechend bis zu 1 cm Durchmesser betragende Blutaustritte frischen Datums, noch hellroth, andere älteren Datums, bereits verfärbt; sonst im Darm absolut nichts von Entzündung oder Epithelverlust. Aehnliche gelblich-weisse Klümpchen, wie im Mesen-

terium, finden sich auch in der Leber; sonst in diesem Organ nichts Abnormes. Gallenblase mit heller dünnflüssiger Galle gefüllt. Die Milz klein, blutarm, geschrumpft. Nieren blass ohne Veränderungen. In der Brusthöhle beiderseits, sowie in der Herzbeutelhöhle geringe Mengen wässerigen Serums. Die Lungen zeigen an einzelnen Stellen, namentlich den Oberlappen, einzelne luftarme, jedoch nicht ganz luftleere Partien. In den Bronchien nichts Abnormes. Das Herz rechterseits ganz leer. Klappenapparat intact. Herzfleisch sehr blass. Zunge normal. Speiseröhre frei von Läsionen, blass. Trachea und Kehlkopf blass, sonst keine Veränderungen. Das Rückenmark scheint makroskopisch im Dorsaltheile etwas atrophirt zu sein. Dasselbe wird unbeschädigt herausgenommen und in Müller'sche Flüssigkeit gebracht.

Epikrise. Im Vergleich mit Versuch 12 ist aus diesem zu ersehen, dass bei Fütterung des Thieres binnen kürzerer Zeit (16 Tage) mit einer grösseren Dosis (40,0 g) des genannten Extracts bald nekrotische Stellen an den Ohrmuscheln auftreten und an Ausdehnung rasch zunehmen; beim Abschneiden derselben blieb das Thier ganz ruhig, es zeigte sich kein Tropfen Blut an den angeschnittenen Stellen. Damit ist bewiesen, dass das Leben in diesen Theilen wirklich erloschen war.

B. Versuche der zweiten Zeitperiode (1889—1892).

Diese Versuche wurden ausgeführt mit

1) Pulvis Sec. cornuti (cum oleo),
2) „Ergotinum Bonjean“ Pharm. Germ. Ed. III,
3) Acidum sclerotinicum des Handels,
4) Sphacelinsäure des Handels, dargestellt nach der Vorschrift von Prof. Kobert,
5) sogenannte Rohsphacelinsäure, gewonnen als Rückstand bei der Darstellung des Ergotinins „Tanret“.

1. Versuche mit Pulv. Sec. corn. (cum oleo).

Das Pulverisiren wurde immer erst kurz vor dem Gebrauche vorgenommen und nicht etwa lange Zeit vorher.

Versuch 14. Hahn. Gewicht 1800 g. 22. XI. 1890. Das Thier bekommt in 2 Portionen 10,0 g Sec. corn., welches laut Angabe der Firma Stoll & Schmidt in Petersburg aus dem Gouv. Poltawa von der Ernte 1890 stammt. — 23. XI.: Das Thier scheint etwas matt zu sein und frisst wenig. — 24. XI.: Der Hahn scheint etwas munterer zu sein als am 23. XI. — 26. XI.: Das Thier ist ganz munter und bekommt daher am 29. XI. noch 5,0 Sec. corn. Es traten aber auch jetzt keine Vergiftungsymptome auf. Um nun die Wirkung der Sphacelinsäure von der Ernte 1889 an demselben Thiere zu controlliren, bekam der Hahn am 3. XII. 1890 0,5 g der genannten Säure. — 5. XII.: Nochmals 0,5 der Säure. — Am Abend des 6. XII. konnte man eine schwach violette Verfärbung der Spitzen des Kammes sowie eines Theils der Bartlappen constatiren. Der Hahn fühlte sich dabei aber ziemlich wohl und frass gut. — 7. XII.: Die Verfärbung der genannten Stellen ist verschwunden. — 8. XII.: Das Thier bekommt in 2 Portionen 2,0 g Sphacelinsäure. — 9. XII.: Das Thier ist etwas matt und frisst gar nichts. Durchfall. Einzelne Spitzen des Kammes sind dunkelviolett verfärbt. Nach einigen Tagen verschwand die Verfärbung und der Hahn wurde ganz munter und frass recht gut, so dass späterhin an demselben weitere Versuche angestellt werden konnten.

Epikrise. Bei Fütterung mit 15,0 g Secale der Ernte 1890, 4—5 Monate nach der Ernte, waren nicht einmal die Initialsymptome der Vergiftung, wie Verfärbung des Kammes und der Bartlappen, zu constatiren, während mit 2 g Acidum sphacelinicum „Kobert", bezogen von Gehe und dargestellt vor 16 Monaten, diese Symptome sich deutlich hervorrufen liessen. Ohne Zweifel ist also die Sphacelinsäure ein Präparat, in welchem sich die Wirksamkeit des Mutterkorns länger hält als im Mutterkorn selbst. Was die Versuche mit Sphacelinsäure der Ernte 1890, zum Vergleich mit den angeführten, anbetrifft, so verweise ich auf Versuch 19 und 20, aus denen wir entnehmen können, dass 4—5 Monate nach der Ernte diese Sphacelinsäure sehr eclatante Symptome der Mutterkornvergiftung hervorrief.

Versuch 15. Hahn. Gewicht 1400 g. 14. XI. 1890: Das Thier bekommt 5,0 Sec. corn. (dasselbe Präparat wie bei Versuch 14). — 15. XI.: Das Thier bekommt wieder 5,0 Mutterkorn. Es ist nichts Abnormes zu constatiren. — 22. XI.: Das Thier bekommmt 10,0 desselben Präparates. — 23. XI.: Das Thier ist etwas matt. Appetit noch ziemlich gut. Die Spitzen der hintersten Partie des Kammes sind schwach violett verfärbt. — 24. XI.: Das Thier ist sehr matt und frisst gar nichts. Der Hahn steht ganz ruhig mit herabhängenden Flügeln. Kamm und Bartlappen fühlen sich kalt an. Die Spitzen des Kammes sind schwach violett verfärbt. — 25. XI.: Die Verfärbung der einzelnen Spitzen des Kammes hat an Umfang sowie an Intensität stark zugenommen. An den Bartlappen sind ebenfalls violette Stellen wahrzunehmen. Der Hahn frisst absolut nichts und nimmt nur etwas Wasser zu sich. Durchfall. Das Thier steht mit geschlossenen Augen ganz wie narkotisirt da. — 26. XI.: Während des ganzen Tages derselbe Status wie am 25. XI. Gegen Abend ist der Hahn so schwach, dass er sich nicht mehr auf den Beinen halten kann, sondern wie in tiefster Narkose auf der Seite da liegt. In der Nacht vom 26. auf den 27. XI. erfolgte der Tod. Am nächsten Morgen

Section. Abmagerung (1120 g Gewicht). Kamm und Bartlappen schwach violett verfärbt. Am Respirations- sowie Circulationstractus keine besonderen makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen. Vom Digestionstractus finden sich auffallende Veränderungen im Kropfe und zwar abgestossene Gewebsstücke von gelber Farbe und verschiedener Länge und Dicke. Der Kropf selbst ist im höchsten Grade von mehreren Ulcerationen zerfressen, die zerfressene Ränder aufweisen und bis zur Serosa reichen. Die Farbe dieser Stellen ist eine tiefschwarze, während die der normalen Schleimhaut, welche im Kropfe selbst nicht allzureichlich vorhanden, rosaroth aussieht [1]).

Epikrise. Im Vergleich mit Versuch 14 (p. 12) ist zu constatiren, dass dieser Hahn, um 400 g leichter, binnen 8 Tagen mit 20 g frischen Mutterkorns (4 Monate nach der Ernte) vergiftet wurde, und dass erst nach Eingabe der letzten 10 g in vita wahrnehmbare Vergiftungssymptome hervorgerufen werden konnten. Die postmortalen Veränderungen erwiesen sich als eclatante nekrotische Geschwüre im Kropfe.

Dass durch eine kleinere Menge von frischem Sec. corn., welches 4 Monate nach der Ernte verfüttert wurde, keine Symptome hervorgerufen werden können, dafür können uns noch folgende 2 Versuche den besten Beweis liefern.

---

[1]) Der Kropf wurde sofort photographirt und dann von Herrn cand. vet. K. Podolinsky colorirt.

Versuch 16. Hahn. Gewicht 1870 g. 22. XI. 1890: Das Thier bekommt 10,0 Sec. corn. (Ernte 1890, von Stoll & Schmidt bezogen). — 23. XI.: Das Thier ist matt und frisst wenig. Weder am Kamm noch an den Bartlappen ist irgend welche Verfärbung wahrzunehmen. — 24. XI.: Status idem. — 25. XI.: Vollständige Erholung, so dass das Thier zu anderen Versuchen benutzt werden kann.

Epikrise. 10 g Mutterkorn der letzten Ernte genügen am Ende des November nicht mehr, um einen Hahn zu vergiften.

Versuch 17. Hahn. Gewicht 1800 g. 22. XI. 1890: Das Thier bekommt von demselben Mutterkorn, welches zu Versuch 16 diente, 10,0 g. Verlauf ganz ebenso wie beim Versuch 16.

Epikrise. Ganz wie bei Versuch 16.

Versuch 18. Hahn. Gewicht 1680 g. Vorbemerkung. Um die Wirkung des nächstjährigen frischen Mutterkorn zu studiren stellte ich im Jahre 1891 einen analogen Versuch im November an wie im Jahre 1891 und mit einem Präparat, das ebenso wie im Jahre 1890 von der Firma Stoll & Schmidt stammte. — 14. XI. 1891: Das Thier bekommt 5,0 frisch pulverisirtes Mutterkorn. — 15. XI.: Das Thier scheint etwas matt zu sein, frisst aber ziemlich gut. Die hinterste Partie des Kammes ist schwach violett verfärbt. — 16. XI.: Das Thier erholt sich vollständig. — 23. XI.: Das Thier bekommt 10,0 g desselben Präparates. — 24.—26. XI: Nichts Besonderes wahrzunehmen. — 27. XI.: Das Thier bekommt 5,0 g Sec. corn. Gegen Abend ist eine schwach violette Verfärbung des Kammes wahrzunehmen. — 28. XI.: Der Hahn ist etwas matt und frisst wenig. Die Verfärbung hat zugenommen. — 29. XI.: Status idem. — 30. XI: Erholung. — 3. XII.: Das Thier bekommt 10,0 desselben Präparates. Gegen Abend ist das Thier ganz matt und der Kamm ist in toto schwach violett, an einzelnen Stellen sogar dunkelviolett verfärbt. In der Nacht vom 3. auf den 4. XII. erfolgte der Tod.

Section (am 4. XII. Morgens vorgenommen) ergibt dasselbe wie bei Versuch 15 (cf. p. 13).

Epikrise. Bei Fütterung des Hahnes binnen 19 Tagen mit 30 g frischem Secale (4—4 $^1/_2$ Monate nach der Ernte) trat der Tod ein. Leichte Vergiftungssymptome traten wohl schon nach Eingabe von 5 g ein, aber dieselben waren sehr schwach ausgesprochen und verschwanden auch recht bald. Starke Wirkung trat erst viel später auf, aber nicht etwa erst bei der Eingabe der letzten 10,0 g (am 3. XII.), denn die bei der Section gefundenen, für die Mutterkornvergiftung so charakteristischen Veränderungen im Kropfe konnten sich wohl nicht in etwa 12—18 Stunden ausbilden, sondern bedurften dazu längerer Zeit.

Wir sehen somit, dass man bei Hähnen mit relativ (4 Monate nach der Ernte) frischem Mutterkorn (Pulv. Sec. corn. cum oleo) deutlich ausgesprochene Vergiftungssymptome resp. Tod hervorrufen kann erst mit einer verhältnissmässig recht grossen Dosis, die nicht etwa nur 10 g sondern viel mehr beträgt.

Dass das noch ganz frische Mutterkorn recht gut und schon in kleiner Dosis wirkt, dafür kann uns folgender Versuch als Beweis dienen.

Versuch 19. Hahn. Gewicht 2450 g. Am 8. VII. 1890 sammelte ich selbst in der Umgegend Dorpats einige Gramm Mutterkorn und am nächsten Tage fütterte ich den Hahn mit 4,0 g desselben. Schon nach etwa 16 Stunden stellten sich Symptome der Vergiftung ein und zwar: Mattigkeit, Appetitlosigkeit, schwach violette Verfärbung des Kammes und der Bartlappen. — Das Thier erholte sich vollständig erst nach 6 Tagen.

Epikrise. Wir sehen, dass das Mutterkorn zur Zeit wo der Roggen noch nicht geschnitten ist, am intensivsten wirkt,

denn wie der angeführte Versuch zeigt, waren für einen etwa 2½ kg schweren Hahn 4,0 g genügend, um deutlich ausgesprochene Vergiftungssymptome hervorzurufen, die erst nach 6 Tagen schwanden.

Versuch 20. Hahn. Gewicht 2700 g. Dieser Hahn wurde mit Secale gefüttert, welches aus der hiesigen klinischen Apotheke stammt und auch für die geburtshülfliche Klinik verabfolgt wurde.[1]). Das Thier bekommt am 2. IV. 1801 5,0 g des genannten Präparates. Bis zum 6. IV. ist nichts Abnormes zu constatiren. 6. IV.: Das Thier wird auf einmal mit 15,0 g desselben Präparates gefüttert. Der Hahn blieb vollkommen munter und zeigte keine Spur von irgend welchen Vergiftungssymptomen.

Epikrise. Das zu klinischen Zwecken verabfolgte Mutterkorn wirkte selbst in der enormen Dose von 15 g, auf einmal gegeben, gar nicht toxisch.

Zur Controlle wurde zur selben Zeit folgender Versuch angestellt.

Versuch 21. Hahn. Gewicht 2650 g. Dieser Hahn, der als Versuchsobject (Versuch 19) im Juli 1890 schon nach 4,0 g frisch gesammelten Mutterkorn deutlich ausgesprochene Vergiftungssymptome gezeigt hatte, wurde mit 30,0 g Mutterkorn, und zwar mit demselben zu klinischen Zwecken dienenden Präparate wie Hahn 20, binnen 4 Tagen gefüttert. Er blieb ebenfalls vollständig gesund.

Epikrise. Selbst 30 g des Mutterkorns, welches in den Dorpater Kliniken arzneilich verabfolgt wird, brachten beim Hahn gar keine Wirkung hervor.

Die nächsten 2 Versuche wurden ausgeführt mit afrikanischem Mutterkorn der Ernte 1890, das im August 1891 durch die Firma Friedr. Witte in Rostock bezogen wurde und höchst wahrscheinlich vom Diss (Ampelodesmus tenax) stammt. Aeusserlich unterscheiden sich die Körner dieses afrikanischen Mutterkorns von dem gewöhnlichen europäischen Roggen-Mutterkorn durch die fast doppelte, ja manchmal auch dreifache Grösse. Es ist bekannt, dass dasselbe die doppelte Extractmenge liefert als das gewöhnliche Mutterkorn und arzneilich vielfach in Algier und Frankreich mit Erfolg verwandt wird, so dass sich eine besonders starke Wirkung erwarten liess.

Versuch 22 und 23. Zwei Hähne. Gewicht 1780 und 1650 g. Die Hähne wurden zuerst mit kleinen Dosen (2,0 g) gefüttert; später erhielten sie bis 10,0 g pro dosi. Im Ganzen bekam jedes Thier 57,0 g binnen 29 Tagen. Erst nachdem 32,0 g verfüttert waren (binnen 13 Tagen), liess sich Mattigkeit und Appetitlosigkeit konstatiren. Diese Symptome verschwanden aber recht schnell, so dass nach einer Pause von 10 Tagen schon binnen 6 Tagen jeder Hahn 25,0 g bekommen konnte und doch blieben beide Thiere vollständig munter.

Epikrise. Das Diss-Mutterkorn verliert wie das Roggen-Mutterkorn binnen eines Jahres seine Wirkung so gut wie ganz.

Herr Prof. C. B. Plowright hatte die Güte an Herrn Prof. Kobert ein kleines Quantum von Phragmites communis stammendes, sehr kleinkörniges Mutterkorn aus England zuzusenden.

Versuch 24. Hahn. Gewicht 2400 g. Das Thier bekommt von diesem Präparat auf einmal 5,0 g. Da innerhalb der nächsten Tage nichts Abnormes zu konstatiren ist, bekommt das Thier noch 10,0 g auf einmal. Aber auch danach blieb das Thier vollkommen gesund.

---

[1]) Herrn Collegen Dr. med. G. v. Knorre, Assistenten an der Frauenklinik, bitte ich für die Bereitwilligkeit, mit der er mir dieses Präparat zur Verfügung stellte, meinen Dank entgegenzunehmen.

Epikrise. Auch das Rohr-Mutterkorn wird beim Liegen so unwirksam, dass 15 g, auf zweimal beim Hahn verfüttert, absolut keine Vergiftung hervorrufen.

Den nächsten Versuch stellte ich an einem Schafe an. Zur Auswahl gerade des Schafes als Versuchsthier wurde ich veranlasst durch die Angabe der Veterinäre, dass nur bei Schafen feinerer Race tabesähnliche Erkrankungen vorkommen [1]). Es war daher zu hoffen, dass bei möglichst chronischer Vergiftung eines solchen Thieres sich Veränderungen im Rückenmark würden nachweisen lassen analog denen, welche Tuczek am Menschen bei Mutterkornvergiftung und Maïdismus nachgewiesen hat. Ich werde diese Arbeit Tuczek's weiter unten genauer besprechen. Nach langem Herumsuchen gelang es mir endlich durch die hiesige Firma F. G. Faure einige sogen. Southdown-Schafe zu beziehen. Dieselben waren 2 Jahr alt.

Versuch 25. Bock. Gewicht 25,7 kg. 17. X. 1890: Das Thier bekommt vermittelst einer Magensonde 20,0 g Pulv.Sec. corn. der Ernte 1890 (aus der Umgegend Dorpats stammend). Nach dem Einführen des Giftes fühlt sich das Thier ganz munter und frisst das ihm vorgelegte Futter. — Vom 23. X. bis zum 22. XI. bekommt das Thier 630,0 Mutterkorn (Ernte 1890, aus Kurland stammend). Während dieser Zeit zeigte sich nur eine ganz schwach ausgesprochene Mattigkeit, die gewöhnlich mit Appetitlosigkeit verbunden war, und nur etwa 12—24 Stunden andauerte. Das Thier wurde dann wieder ganz munter und frass recht gut. — Vom 22. XI. bis zum 5. XII. 1890 bekommt das Thier 1110,0 g Pulv. Sec. corn. (Ernte 1890, von der Firma Stoll & Schmidt stammend). Während dieser Zeit war die Mattigkeit etwas stärker ausgesprochen. Appetitlosigkeit bestand gewöhnlich nach jeder Fütterung für etwa 24 Stunden. Nachher erholte sich aber das Thier wieder, so dass die Fütterung mit Mutterkorn ganz gut fortgesetzt werden konnte. — Inzwischen bekam ich von der Firma Gehe & Co. in Dresden-Neustadt frisch pulverisirtes Secale, aus Spanien von der Ernte 1890 stammend. Das Thier bekommt in der Zeit vom 8. XII. bis zum 15. XII. 1890 von diesem Präparat 700,0 g. Auch hier war ausser Mattigkeit und Appetitlosigkeit, die nicht allzu lange Zeit anhielten, nichts Abnormes zu constatiren. — Das Thier wurde dann vom 16. I. 1891 ab wieder mit Pulv. Sec. corn. (Ernte 1890, Stoll & Schmidt) gefüttert und bekam bis zum 7. III. 1891 1400,0 g. Weiter hatte ich die Möglichkeit [2]) eine grössere Menge von Secale cornutum zu bekommen, welches aus dem Gouv. Wiatka von der Ernte 1889 stammte, wo eine schreckliche Ergotismusepidemie in jenem Jahre herrschte, bei welcher mehr als 2000 Menschen erkrankten und von denen mehr als 500 starben. Vom 14. III. bis zum 1. IV. 1891 bekommt das Thier 1650,0 g (jedes Mal 200,0 g und zuletzt sogar 250,0 g auf einmal eingeführt). Bei Fütterung mit diesem Präparat war nicht einmal Mattigkeit oder Appetitlosigkeit zu constatiren. — Vom 5. IV. bis zum 8. IV. 1891 bekommt das Thier 800,0 Pulv. Sec. corn. (Gehe & Co. Dresden, Ernte 1890), zu 300,0 g auf einmal eingeführt. — Am 9. IV. schien das Thier etwas matt zu sein. Der Leib war stark aufgetrieben. Das Thier stand ganz apathisch da und frass gar nichts. — Am 10. IV. erholte sich das Thier wieder und nahm schon etwas Futter zu sich. — 11. IV.: Das Thier ist ganz munter und frisst gut. — 9. V.: Das Thier bekommt wieder 300,0 g Mutterkorn (Gehe & Co., Ernte 1890). Nach der Fütterung ist der Leib, wie auch früher immer, stark aufgetrieben. Dieser Zustand verschwand gewöhnlich nach 8—10 Stunden; dies Mal jedoch wurde der Leib gegen Abend noch viel stärker aufgetrieben und in der Nacht vom 9. V. auf den 10. V. starb das Thier wohl infolge der Auftreibung an Erstickung.

---

[1]) Friedberger und Fröhner, Lehrbuch der speciellen Pathologie und Therapie der Hausthiere. II. Band. Stuttgart, Enke 1887.

[2]) Herrn Collegen Grahe danke ich an dieser Stelle für die Mühe, mit der er mir dieses Mutterkorn verschaffte, bestens.

Section (am 10. V. Morgens vorgenommen). Gewicht der Leiche 27,500 g. — Aeusserlich, ausser starkem Aufgetriebensein des Leibes, nichts Abnormes zu constatiren. Im Bauchraum 200,0 cm rother Flüssigkeit. In der Harnblase wenige Tropfen klarer Flüssigkeit. Harnblasenwandung ohne Veränderung. Leber auffallend morsch, graulich verfärbt und lässt die normale Zeichnung nicht erkennen. Thymus mit zahlreichen kleinen Blutextravasaten besetzt, die sich auch auf dem Durchschnitt erkennen lassen. Die Trachea zeigt in ihrer unteren Hälfte, an der hinteren Seite sehr beträchtliche Blutaustritte, welche zu einem grossen 10 cm langen und 1 cm breiten, längsgestellten Streifen zusammenfliessen. Lunge durchaus normal, nicht ödematös, frei von Blutaustritten. Pericardium viscerale mit zahlreichen stecknadelkopfgrossen Blutaustritten besetzt, welche sich namentlich in der Nähe der Gefässe finden und auch auf die obere Hohlvene übergreifen. Rechtes Herz stark mit Blut überfüllt, das Blut ist halb geronnen und schwarz. Auf der Zunge ist eine nicht unbedeutende Anzahl von Papillen schwarz verfärbt. Im Mesenterium sitzen in der Nähe der grossen Gefässe linsenförmige schwarze Gebilde, welche Blutextravasate zu sein scheinen, aber von einer Kapsel umschlossen sind, so dass sie sich als solide Körperchen herausschälen lassen; zerdrückt man dieselben, so fliesst Blut aus. Auf der Milz punktförmige Blutaustritte unter der Kapsel in grösserer Anzahl. Das Rückenmark anscheinend unverändert.

Epikrise. Dieser Versuch, der 202 Tage dauerte, scheint mir ein eclatanter Beweis dafür, dass Schafe sich zur Mutterkornvergiftung wenig eignen, denn ungeachtet dessen, dass sehr grosse Dosen, manchmal bis 300,0 g, auf einmal eingeführt wurden, blieb das Thier doch vollkommen gesund. Während der ganzen Zeit bekam dasselbe 6610 g Sec. corn., also eine ganz ungeheure Menge. Man könnte vielleicht daraus schliessen, dass Schafe gegen Mutterkorn ganz immun sind; aber dies ist wohl schwerlich anzunehmen, denn, wie wir später sehen werden, wirkt das Mutterkorn bei richtiger Wahl der Präparate in gewisser Hinsicht doch auf Schafe ein, wenn es auch keine solch' eclatanten Veränderungen hervorruft, wie wir das bei den Hähnen constatiren konnten.

2. Versuche mit Ergotinum Pharm. Germ. Ed. III.

Im August 1890 bekam Prof. Kobert während seines Aufenthaltes in Rostock von der Firma Friedr. Witte in Rostock eine Probe ihres soeben unter der Bezeichnung „Ergotinum Bonjean“, dargestellt nach der Vorschrift der „III. Edition der Deutschen Pharmakopöe“, in sehr grosser Menge in den Handel gebrachten Präparates. Mit diesem Präparate stellte ich folgende 2 Versuche an:

Versuch 26. Hahn. Gewicht 1500 g. Vom 30. VIII. bis zum 21. IX. 1890 bekommt das Thier 27,0 g des genannten Präparates. Die Einzeldosen waren 1,5, 6,0, 7,0 und 12,0 g. Das Thier blieb ganz munter und zeigte nicht die leisesten Symptome einer stattgehabten Vergiftung. Dass dieser Hahn gegen wirksames Sec. corn. sehr wohl empfindlich war, dafür dient uns als Beweis der Versuch 15 (p. 13).

Versuch 27. Hahn. Gewicht 1500 g. Auch dieser Hahn bekam von demselben Präparate, und zwar binnen 22 Tagen 23,0 g und blieb ebenso, wie der vorige, vollkommen gesund.

Epikrise. Wir sehen aus Versuch 26 und 27, dass das Extr. Sec. corn. (s. Ergotinum Bonjean) der neuen deutschen Pharmakopöe, dargestellt von einem gerade seiner Mutterkornpräparate wegen weltberühmten Handlungshause, selbst wenn es sofort nach der Darstellung in enormen Dosen an Hähne verfüttert wird, vollständig unwirksam ist. Wir müssen daraus schliessen, dass die Schuld an der Unwirksamkeit nicht die Firma, sondern die zu seiner Darstellung gegebene gesetzliche Vorschrift trifft.

3. Versuche mit Acidum sclerotinicum des Handels.

In der ersten Zeitperiode meiner Mutterkornversuche führte ich, wie früher besprochen wurde, einige mit einem nach Prof. Kobert dargestellten Präparat aus, welches lediglich noch Sclerotinsäure enthält, aber keine anderen wirksamen Bestandtheile des Mutterkorns mehr, nämlich mit dem bei der Firma Gehe & Co. käuflichen Pulv. Sec. corn. spiriti vini extractus. Die damit gefütterten Thiere (Versuch 3 und 10) blieben, ungeachtet dessen, dass recht grosse Mengen des Präparates verfüttert wurden, ganz normal.

Herr Prof. Kobert liess daraufhin von der Firma Friedr. Witte in Rostock ein Quantum reiner Sclerotinsäure kommen; die genannte Firma stellte im December 1889 sogar 3 Arten von Sclerotinsäure in liebenswürdigster Weise uns zur Disposition.

Versuch 28. Hahn. Gewicht 1450 g. Das Thier bekommt binnen 46 Tagen 50,0 g Acidum sclerotinicum aus russischem Mutterkorn (Ernte 1889) in der Zeit vom 7. XII. 1889 bis zum 23. I. 1890, also 4—5 Monate nach der Ernte. — Vom 26. I. bis zum 30. I. 1890 bekam das Thier 20,0 Acidum sclerotinicum, aus spanischem Mutterkorn, und vom 1. II. bis zum 5. II. 30,0 Acidum sclerotinicum, aus deutschem Mutterkorn. Bei allen drei Fütterungen mit so grossen Dosen (5,0 ja 10,0 g auf einmal) war die ganze Zeit über keine Spur von Vergiftungssymptomen wahrzunehmen; das Thier blieb nach der Fütterung mit Sclerotinsäure ebenso munter wie vor der Fütterung mit derselben.

Epikrise. Wir sehen, dass die Sclerotinsäure per os verabfolgt selbst in sehr grossen Dosen absolut keine Wirkung auf den thierischen Organismus hat. Es ist aber auch gar keine zu erwarten, wofern eine neuerdings erschienene Arbeit von Voswinkel [1]) richtig ist. Ich führe aus derselben hier das für uns Wichtige wörtlich an; nur sei vorher bemerkt, dass der genannte Untersucher aus dem Mutterkorn eine Hemicellulose erhielt, die er dem Vorschlag von E. Schultze [2]) gemäss mit „Mannan“ bezeichnet. Voswinkel sagt: „Das vielfache, eingehende Studium über die Bestandtheile von Secale cornutum liess wohl voraussetzen, dass das Mannan schon vorher in irgend einer Form isolirt war. Um so mehr fand diese Annahme Raum, als der gefundene Procentsatz ein relativ hoher zu nennen war. Nach der Art und Weise der Herstellung zeigen zwei von Dragendorff und V. Podwyssotzki gewonnene Körper auffallende Aehnlichkeit mit dem Mannan. Dieselben sind mit Sclerotinsäure und Scleromucin bezeichnet. Zur sicheren Beweisführung stellte ich mir nach Vorschrift die genannten Präparate dar.“ Hier folgt die Darstellungsmethode, welche ich übergehe; weiter sagt dann Vos-

[1]) Voswinkel, Arnold, Ueber die Gegenwart von Mannan im Secale cornutum. Pharmac. Centralhalle für Deutschland 1891. Neue Folge. Jg. 12, Nr. 38, p. 531—34.
[2]) Berl. chem. Berichte, Jg. 24, p. 2277.

winkel: „Nach diesen Anhaltspunkten muss ich sowohl die Sclerotinsäure wie das Scleromucin von Dragendorff als vollkommen identisch mit dem meinerseits gewonnenen Mannan erklären," worauf Voswinkel mit folgenden Worten schliesst: „Die von Dragendorff der Sclerotinsäure vindicirte physiologische Wirkung kann ich nach den erhaltenen Resultaten nicht zugeben, und zwar schon aus dem Grunde nicht, weil sich Mannan in den unschuldigen Salepknollen und in Samen vorfindet, welche, wie z. B. der Kaffee, als Genussmittel in Gebrauch sind."

4. Versuche mit reiner Sphacelinsäure des Handels.

Das von mir benutzte Präparat von Sphacelinsäure war nach der Vorschrift von Kobert von der Firma Gehe & Co. in Dresden aus spanischem Mutterkorn der Ernte des Jahres 1889 speciell zum Zweck physiologischer Versuche dargestellt worden.

Versuch 29. Hahn. Gewicht 1905 g. Vor dem Versuche wurde der Hahn photographirt und das Bild nach der Natur colorirt. 20. XI. 1889 Morgens: Das Thier bekommt die Hälfte der aus 0,68 g Sphacelinsäure angefertigten 10 Pillen. Nachmittags bekommt das Thier die zweite Hälfte der Pillen. — 22. XI.: Morgens sind einzelne Spitzen des Kammes und ganz kleine Partien der Bartlappen schwach violett verfärbt. Der Hahn hat keinen besonders guten Appetit. — 25. XI.: Die Verfärbung am Kamme und den Bartlappen ist verschwunden. Die Farbe dieser Partien ist ebenso wie vor der Fütterung mit Sphacelinsäure. — 4. XII.: Das Thier bekommt eine Hälfte der aus 1,0 g Sphacelinsäure angefertigten Pillen. — 5. XII.: Nichts besonderes zu constatiren. Das Thier bekommt die zweite Hälfte der angefertigten Pillen. — 6. XII.: Der Hahn ist etwas matt. Appetit ist nicht besonders gut. Die Verfärbung des Kammes und der Bartlappen ist ebenso wie am 23. XI. — Nach 2 Tagen erholte sich das Thier wieder und die Verfärbung verschwand. — Am 19. und 20. I. 1890 bekommt das Thier 2,0 g Sphacelinsäure. — 22. I.: Die hintersten Spitzen des Kammes sowie die Peripherie der Bartlappen sind violett verfärbt. Der Hahn ist matt und frisst sehr wenig. Durchfall. — 23. I.: Die Verfärbung hat an Intensität sowie an Umfang zugenommen. Der Hahn ist matt und frisst gar nichts. — 24. I.: Die Verfärbung am Kamme und den Bartlappen hat theilweise abgenommen. Der Hahn scheint etwas munterer zu sein. Appetit ziemlich gut. — 25. I.: Nur eine Spitze des Kammes und zwar die hinterste ist dunkelviolett verfärbt; sonst ist die Verfärbung am Kamme sowie an den Bartlappen vollständig verschwunden. — 28. I.: Das Thier ist ganz munter. Die obengenannte verfärbte Spitze des Kammes ist ganz intensiv dunkelviolett verfärbt und etwas geschrumpft. — 30. I: Die verfärbte Spitze (etwa 1,5 cm gross) ist stark mumificirt. Das Thier ist ganz munter und frisst recht gut. — 10. II.: Die mumificirte Spitze des Kammes fällt von selbst ab. Der Kamm sowie die Bartlappen sind von normaler Farbe. Der Hahn selbst ist ganz munter und frisst sehr gut. — 17. II.: Morgens bekommt das Thier 2,0 g Sphacelinsäure. Abends ist an einigen Stellen des Kammes eine schwach violette Verfärbung wahrzunehmen. — 18. II.: Die Verfärbung hat an Umfang zugenommen. Der Appetit ist etwas gestört. Durchfall. — 19. II.: Die Verfärbung hat stark an Umfang zugenommen. Dieselbe ist nun auch an den Bartlappen eingetreten. Der Hahn ist matt und frisst wenig. Durchfall. — 20. II.: Die Verfärbung am Kamme sowie an den Bartlappen ist intensiver. Der Hahn ist ganz matt und steht mit herabhängenden Flügeln und geschlossenen Augen ganz wie narkotisirt da. Appetit gestört. Durchfall. — 21. II.: Die Verfärbung des Kammes und der Bartlappen ist dunkelviolett. — 22. II.: Der Hahn ist so kraftlos geworden, dass er schon bei leichter Berührung umfällt und dann nicht wieder aufzustehen vermag. Starker Durchfall. Zwei Spitzen des Kammes sind mumificirt. Die Verfärbung der Bartlappen nimmt ab. Eine grössere Partie derselben hat ihre normale Farbe angenommen. — 23. II: Der Hahn ist etwas munterer. Frisst sehr wenig. Die Verfärbung der Bartlappen beschränkt sich nur auf die peripheren Partien. Einzelne Spitzen des Kammes sind stark mumificirt. — 24. II.: Der Hahn ist ganz munter und frisst gut. Die Verfärbung der Bartlappen nimmt

beiderseits nur eine kleine Partie ein, während der übrige Theil von ganz normaler Farbe ist. Die Verfärbung des Kammes hat abgenommen und zwar ist jetzt schon wieder die normale Farbe des Kammes vorhanden, die sich jedoch nur auf die unterste Partie des Kammes beschränkt. Die hinterste Partie (etwa 0,5 cm) ist mumificirt, ebenso sämmtliche Spitzen (auf einer Strecke 0,3—1 cm). — 25. II: Der Hahn ist ganz munter und frisst sehr gut. An den Bartlappen ist eine normale Farbe zu constatiren. Es sind nur minimale Strecken an der Peripherie dunkelviolett, ja sogar schwarz verfärbt und mumificirt. Am Kamme selbst hat die normale Farbe an Umfang, ausgehend von der unteren Partie, zugenommen. Die Spitzen sowie der hinterste Theil sind mumificirt und von schwarzer Farbe. Darauf folgt eine dunkelviolett verfärbte Zone, die je näher zur mittleren Partie des Kammes heller wird, um von da ab die normale Farbe aufzuweisen. — 26. II.: Status idem. — 28. II.: Der Hahn ist ganz munter und frisst sehr gut. Die normale Farbe des Kammes nimmt zu. Es sind jetzt nur die äussersten Partien schwarz verfärbt und eingetrocknet. Darauf folgt eine ganz schmale Zone von dunkelvioletter Farbe. Mit einer Scheere werden abgeschnitten: die hinterste mumificirte Partie des Kammes (Länge 2 cm, Breite 0,5 cm) und zwei mumificirte Spitzen des Kammes. Bei dieser Operation blieb der Hahn ganz ruhig und es entleerte sich kein Tropfen Blut. Die abgeschnittenen Stücke sind steinhart und auf Durchschnitt sehen dieselben schwarz aus. Die Stücke werden in absolutem Alkohol aufgehoben. — 3. III.: Die äusseren Partien des Kammes sind immer dunkelviolett, ja an einzelnen Stellen sogar schwarz verfärbt, während der übrige Theil desselben von ganz normaler Farbe ist. Der Hahn ist ganz munter. — Bis zum 3. IV. wurde ausser der genannten Verfärbung, die theilweise schon mumificirt war, nichts Abnormes constatirt. Am 3. IV. fiel ein Stück des Kammes (3 cm lang und 1 cm breit) und zwar die hinterste Partie desselben von selbst ab. Dasselbe ist ganz trocken und steinhart und wird in absolutem Alkohol aufgehoben. — 10. IV.: Abends bekommt das Thier 0,5 g Sphacelinsäure. — 11. IV.: Morgens ist der Hahn ganz munter und frisst gut. Abends bekommt das Thier 0,5 g Sphacelinsäure. — 12. IV.: Morgens am Kamme sowie an den Bartlappen sind einige schwach violett verfärbte Stellen wahrzunehmen, die am Abend wieder verschwanden. Der Hahn ist etwas matt und frisst nicht besonders gut. — 13. IV.: Der Hahn ist wieder ganz munter. — 14. VI.: Das Thier bekommt 1,0 g Sphacelinsäure. Am Abend ist eine Mattigkeit zu constatiren. Appetit ist gestört. Durchfall. Am Kamme nichts Besonderes wahrzunehmen. — 15. VI.: Abends. Der Hahn ist matt und frisst wenig. Am Kamm sowie an den Bartlappen sind einzelne kleine, schwach violett verfärbte Stellen zu constatiren. — 16. VI.: Der Hahn ist etwas matt und frisst nicht besonders viel. Die Zahl der verfärbten Stellen am Kamme und den Bartlappen hat beträchtlich zugenommen. — 19. VI.: Der Hahn ist ziemlich munter und frisst nicht besonders gut. Die Spitzen sowie die hinterste Partie des Kammes sind dunkelviolett verfärbt. Dasselbe ist auch an einzelnen Stellen der Bartlappen zu konstatiren. — 21. VI.: Der Hahn ist ziemlich munter und frisst gut. Die Verfärbung des Kammes und der Bartlappen hat etwas abgenommen. — 22. VI.: Die Verfärbung ist vollständig verschwunden. Der Hahn ist ganz munter und frisst recht gut. — 29. VIII.: Gewicht des Thieres 1910 g. Der Hahn bekommt 1,0 g Sphacelinsäure. — 30. VIII.: Der Hahn scheint etwas matt zu sein. An den Spitzen des Kammes sind dunkelviolette Verfärbungen wahrzunehmen. — 1. IX.: Die Verfärbung des Kammes hat abgenommen. Der Hahn ist ganz munter und frisst sehr gut. — 2. IX: Die Verfärbung des Kammes ist vollständig verschwunden. — 21. IX.: Der Hahn bekommt 2,0 g Sphacelinsäure. — 22. IX.: Der Hahn ist etwas matt, frisst aber ziemlich gut. — 24. IX.: Der Hahn ist etwas matt und frisst nicht besonders gut. An dem Kamme sowie an den Bartlappen sind hie und da hell- und dunkelviolett verfärbte Stellen wahrzunehmen. — 25. IX.: Die Verfärbung des Kammes und der Bartlappen nimmt an Intensität zu. Der Hahn ist matt und frisst fast gar nichts. — 28. IX.: Die Verfärbung am Kamme hat etwas abgenommen und beschränkt sich hauptsächlich auf die abgerundeten Spitzen des Kammes. — 30. IX.: Die Verfärbung am Kamme und den Bartlappen hat beträchtlich abgenommen und am 2. X. ist von derselben schon nichts mehr wahrzunehmen. Der Hahn ist ganz munter und frisst recht gut. — 13. XI.: Der Hahn wird photographirt und am 14. XI. wird er getödtet.

Section (sofort vorgenommen)[1]. Abmagerung (1780 g Gewicht). Die Spitzen des Kammes vertrocknet und abgerundet. Am Respirationstractus keine besonderen Veränderungen wahrzunehmen. Ebensowenig am Circulationsapparat. Die Spitze der Zunge defect, der Rest weisslich verfärbt (beginnende Nekrose). Sonst im Magendarmtractus sowie in den übrigen Organen der Bauchhöhle makroskopisch nichts Abnormes wahrzunehmen. Die Medulla spinalis makroskopisch ohne Anomalie. Dieselbe wird in Müller'scher Flüssigkeit aufgehoben.

Epikrise. Bei Fütterung mit relativ frischer Sphacelinsäure (4—6 Monate nach der Ernte) traten sehr deutliche Vergiftungssymptome und deren Folgen auf. Diese bestanden in Gangrän des Kammes, spontanes Abfallen der mumificirten Stücke und Fehlen des Ausflusses von Blut beim Abschneiden solcher Stücke — schon nach Darreichung von 0,68—1,68 g binnen 70 Tagen. Je grösser dagegen die Zeit war, welche seit der Ernte verflossen ist (8—12 Monate), desto schwächere Symptome waren zu constatiren, selbst bei Darreichung von 2,0 g pro dosi.

Versuch 30. Hahn. Gewicht 1765 g. 20. XI. 1889: Das Thier bekommt in 2 Portionen 0,3 g Sphacelinsäure (Ernte 1889). Die ganze Zeit bis zum 4. XII. war der Hahn ganz munter. — Am 4. XII. bekommt der Hahn in 2 Portionen 0,5 g Sphacelinsäure. Ausser einer ganz schwach ausgesprochenen violetten Verfärbung einzelner Spitzen des Kammes sowie geringer Störung des Appetits, was nur 2 Tage andauerte, war nichts Abnormes zu constatiren. — Den 19. und 20. I. 1890 bekommt das Thier 1,0 g Sphacelinsäure. — 22. I.: Das Thier ist matt und frisst gar nichts. Durchfall. Die hinterste Partie des Kammes und einige Stellen an den Bartlappen sind schwach violett verfärbt. — 23. I.: Der Hahn ist matt und frisst ganz wenig. Die Verfärbung hat an Intensität sowie an Umfang etwas zugenommen. — 24. I.: Die Verfärbung ist theilweise verschwunden. Der Hahn scheint etwas munterer zu sein und frisst ziemlich gut. — 25. I: Die Verfärbung ist nur an einer kleinen Stelle der hintersten Partie des Kammes zu constatiren. Der Hahn ist ganz munter und frisst gut. — 26. I.: Die Verfärbung des Kammes ist vollständig verschwunden; die normale Farbe ist wiedergekehrt. — 17. II.: Der Hahn bekommt 1,0 g Sphacelinsäure. — 18. II.: An der hintersten Partie des Kammes ist eine schwachviolette Verfärbung zu constatiren. Der Hahn scheint etwas matt zu sein und frisst nicht besonders viel. — 20. II.: Die Verfärbung der hinteren Partie des Kammes ist viel intensiver als am 18. II.; die übrigen Partien zeigen eine schwach violette Verfärbung. Ebenso die Bartlappen. Der Hahn ist matt, frisst gar nichts. Durchfall. — 21. II.: Der Hahn scheint etwas munterer zu sein, frisst aber wenig. Die Verfärbung ist nur an einzelnen Spitzen des Kammes, an der hintersten Partie desselben und an der Peripherie der Bartlappen zu constatiren und ist von schwach violettem Aussehen. — 23. II: Der Hahn ist munter und frisst ziemlich gut. Die Bartlappen nahmen ihre normale Farbe an und die nur schwach violette Verfärbung beschränkt sich auf einzelne Spitzen und die hinterste Partie des Kammes. — 25. II.: Der Hahn ist ganz munter und frisst sehr gut. Die Verfärbung beschränkt sich nur auf eine Spitze und die hinterste Partie des Kammes und ist dieselbe dunkelviolett. — 3. IV.: Der ganze Kamm hat wieder seine normale Farbe angenommen. Der Hahn ist ganz munter und frisst sehr gut. — 10. IV.: Das Thier bekommt 0,5 g Acidum sphacelinicum. Nach dieser Fütterung ist nichts Abnormes zu constatiren. — 14. VI.: Das Thier bekommt 1,0 g Sphacelinsäure. — 15. VI.: Der Hahn ist etwas matt und frisst nicht besonders gut. Einzelne Spitzen des Kammes sind schwach violett verfärbt. — 16. VI.: Der Hahn ist matt und frisst fast gar nichts. Die Verfärbung der einzelnen Spitzen des Kammes hat an Intensität zugenommen. — 19. VI: Der Hahn ist ziemlich munter und frisst wenig. Eine der verfärbten Spitzen hat eine deutlich

[1]) Bei allen jetzt kommenden Thieren wird der mikroskopische Befund weiter unten angegeben werden.

ausgesprochene schwarze Farbe angenommen. — 21. VI.: Der Hahn ist ziemlich munter. Die Verfärbung an einzelnen Spitzen des Kammes hat abgenommen. — 22. VI.: Der Hahn ist ganz munter und frisst sehr gut. Die Verfärbung des Kammes beschränkt sich nur noch auf 2 Spitzen desselben. An einer der Spitzen ist die Verfärbung zur Hälfte schwarz, zur Hälfte dunkelviolett. Die schwarze Partie dieser Spitze ist mumificirt. — 24. VI.: Das mumificirte Stück der Spitze des Kammes fällt von selbst ab. Der Hahn ist ganz munter und frisst sehr gut. — 30. VIII.: Gewicht 1740 g. Das Thier bekommt 1,0 g Sphacelinsäure (Ernte 1889), — 31. VIII.: Das Thier scheint etwas matt zu sein. An der hinteren Partie des Kammes ist nur eine Spitze des Kammes schwach violett verfärbt. — 1. IX.: Die Verfärbung des Kammes nimmt an Umfang zu. Das Thier ist ziemlich munter und frisst gut. — 2. IX.: Der Hahn ist ganz munter und frisst recht gut. Der Kamm nahm wieder seine normale Farbe an. — 21. IX.: Das Thier bekommt 2,0 g Sphacelinsäure (Ernte 1889). Es stellt sich wieder erst nach 2 Tagen eine schwach violette Verfärbung einzelner Spitzen des Kammes ein, die nach einigen Tagen ihre normale Farbe wieder bekommen. Das Thier ist die ganze Zeit über munter und frisst auch recht gut. — 26. XI.: Das Thier bekommt 1,0 g Sphacelinsäure „Kobert—Gehe“ von der Ernte 1890. — Bis zum 29. XI. sind keine abnorme Symptome zu constatiren. Der Hahn ist ganz munter und frisst recht gut. — 29. XI.: Das Thier bekommt 2,0 g Sphacelinsäure. — Nach 2 Tagen tritt eine schwach violette Verfärbung des Kammes ein, die nach abermals 2 Tagen verschwunden ist. 22. I. 1892: Das Thier bekommt 3,0 g desselben Präparates und bleibt bis zum 24. I. ganz munter. Während dieser Zeit ist weder am Kamm noch an den Bartlappen irgend welche abnorme Verfärbung wahrzunehmen. — 24. I.: Das Thier bekommt 4,0 g Sphacelinsäure. — 25. I.: Das Thier ist ganz munter und frisst ziemlich gut. — 26. I.: Der Kamm sowie die Bartlappen weisen eine schwach violette Verfärbung auf, die intensiver an den Spitzen sowie an der hintersten Partie des Kammes aussieht. Der Hahn ist matt und frisst gar nichts. — 27. I.: Der Hahn ist sehr matt und steht ganz apathisch da. Die Flügel hängen stark herab und bei der leisesten Berührung fällt er schon um. Die Schwäche und allgemeine Mattigkeit ist manchmal so gross, dass das Thier nicht stehen kann, sondern mit geschlossenen Augen auf der Seite liegt und auf mechanische Reize nicht reagirt. Das Thier nimmt absolut keine Nahrung zu sich. Es besteht starker Speichelfluss und Durchfall. — 28. I.: Das Thier wird Morgens todt vorgefunden.

Section (sofort vorgenommen). Starke Abmagerung (1220 g). Am Kamm sowie an den Bartlappen ist eine dunkelviolette Verfärbung zu constatiren. Einige Spitzen des Kammes sind mumificirt. Am Respirationstractus sind keine besonderen Veränderungen wahrzunehmen. Ebensowenig am Circulationsapparat. Auffallende Veränderungen finden sich am Digestionstractus. Spitze der Zunge deutlich defect, weisslich verfärbt. In der Speiseröhre mehrere ausgedehnte Blutungen in die Muscularis. Im Kropfe finden sich eigenthümliche abgestossene Gewebstücke von 2 mm bis mehrere Centimeter Länge. Der Kropf selbst ist im höchsten Grade von mehreren Ulcerationen zerfressen. Einige dieser ulcerirten Stellen sind noch mit zerfressenen, vollständig degenerirten, gelb aussehenden Gewebsmassen von 1—2 mm Dicke bedeckt. An einzelnen der genannten Ulcerationen beginnen diese Massen sich schon loszulösen, so dass bei künstlicher Entfernung dieser degenerirten Massen die ulcerativen Stellen sehr deutlich wahrnehmbar sind. Alle ulcerirten Stellen haben zerfressene Ränder und reichen bis zur Serosa, die von innen ganz schwarz aussieht. Von normaler Schleimhaut ist im Kropfe nur sehr wenig zu sehen. Im Vormagen sind die Follikel geschwellt; im Darm hie und da Röthung der Schleimhaut. Leber stark mit Blut überfüllt. An einzelnen Stellen sehr deutliche punktförmige gelbe Flecke wahrzunehmen. Die Medulla spinalis makroskopisch ohne Anomalie.

Epikrise. Bei Fütterung des Thieres mit frischer Sphacelin-

säure (4—6 Monate nach der Ernte) in kleinen Dosen (0,3—0,8 g) wurden nur schwach ausgesprochene Vergiftungssymptome erzielt, wenigstens im Vergleich mit Versuch 29, wo mit demselben Präparat und zu derselben Zeit ausgesprochenere Vergiftungssymptome sich hervorrufen liessen, allerdings bei Anwendung der doppelten Dosis. Die durch die genannten kleinen Dosen erzielten schwachen Vergiftungssymptome traten aber schon sehr bald auf, während späterhin (8—12 Monate nach der Ernte) selbst mit der 6—7fachen Dosis die genannten Symptome (Verfärbung des Kammes und der Bartlappen, Mattigkeit und Appetitlosigkeit) sich nur langsam (erst nach 2 Tagen) hervorrufen liessen und nur sehr kurze Zeit anhielten. Vom noch älteren Präparat (18 Monate nach der Ernte) bedurfte es zur Hervorrufung einer Vergiftung noch grösserer Dosen, d. h. der Anwendung von 7,0 g Sphacelinsäure (in 2 Eingaben). Diese Menge führte dann auch zum Tode und verursachte charakteristische nekrotische Geschwüre im Kropfe.

Versuch 31. Hahn. Gewicht 2450 g. 30. VIII. 1890: Das Thier bekommt 1,5 g Sphacelinsäure der Ernte 1889. Das Thier bleibt ganz munter und frisst sehr gut. — 21. IX.: Der Hahn bekommt 2,0 g Sphacelinsäure, bleibt ganz munter und frisst sehr gut. Es zeigte sich nicht einmal eine schwache Verfärbung des Kammes oder der Bartlappen.

Epikrise. Die Sphacelinsäure hat 12 und mehr Monate nach der Darstellung aus frisch geerntetem Mutterkorn (1889) in einer Dose von 1,5—2,0 g absolut keine Wirkung. Dazu stimmt auch Versuch 30, welcher zeigt, dass für ein nicht ganz so schweres Thier (von 1740 g) in derselben Zeit eine viel grössere Dose desselben Präparates verfüttert werden muss, um Vergiftungssymptome und den Tod hervorzurufen.

Versuch 32. Hahn. Gewicht 1870 g. 26. XI. 1891: Das Thier bekommt 1,0 g Acid. sphacelinicum von der Ernte 1890. Der Hahn bleibt ganz munter und frisst sehr gut. — 29. XI.: Das Thier bekommt 2,0 g von demselben Präparat und bleibt vollkommen gesund, so dass es zu anderen Versuchen gebraucht werden kann.

Epikrise. Dieser Versuch, welcher mehr als 1 Jahr später als Versuch 31 ausgeführt wurde, bestätigt denselben vollständig.

Versuch 33. Hahn. Gewicht 1800 g. 22. I. 1892. Das Thier bekommt auf einmal 3,0 g Sphacelinsäure von der Ernte 1890 und bleibt vollständig gesund, so dass es zu anderen Versuchen benutzt werden kann.

Epikrise. Von 18 Monate alter Sphacelinsäure ruft selbst eine Dosis von 3,0 g auf einmal verfüttert keine Spur von Vergiftung hervor.

Das Thier des nachstehenden Versuches, ein 2jähriger Bock, wurde gefüttert mit Pulv. Sec. corn. (cum oleo), dann mit Sphacelinsäure und schliesslich mit der bei der Darstellung des Ergotinin „Tanret“ als Rückstand gewonnenen rohen Sphacelinsäure.

Versuch 34. Bock. Gewicht 30 Kilo. Vom 23. X. bis zum 30. XI. 1890 bekommt das Thier ebenso, wie der Bock von Versuch 25, 900,0 g Mutterkorn der Ernte 1890 (Stoll & Schmidt). — Vom 3. XII. bis zum 11. XII. 1890 bekommt das Thier 52,5 g Sphacelinsäure (Ernte 1889). Vom 17. I. bis zum 1. II. 1891 bekommt das Thier 970,0 g Mutterkorn (1890 Stoll & Schmidt). — Vom 5. II. bis zum 27. III. 1891 bekommt das Thier 1650,0 g Mutterkorn, aus dem Gouv. Wiatka stammend (cf. p. 16). — Vom 28. III. bis zum 8. IV. 1891 bekommt das Thier 1200,0 g Sec. corn. (in

frisch pulverisirtem Zustande) von der Ernte 1890, durch Gehe & Co. bezogen. Während der ganzen Zeit war nichts Abnormes zu constatiren. Das Thier war die ganze Zeit recht munter und frass sehr gut. Nur nach den letzten Fütterungen, als die Dosis jedesmal 300,0 g betrug, fühlte es sich nach der Fütterung stets etwas matt und frass nicht gern das vorgelegte Futter. Aber dieser Zustand verschwand auch recht schnell und am nächsten Morgen war das Thier schon wieder ganz munter, so dass nach einem Tage die Fütterung mit Mutterkorn fortgesetzt werden konnte. — 1. V. 1891: Das Thier bekommt 10,0 g Sphacelinsäure der Ernte 1890. — Schon am nächsten Morgen ist das Thier matt und frisst sehr wenig. Am Hinterkörper sind deutlich Zuckungen wahrzunehmen. Am Abend desselben Tages ist derselbe Zustand, der noch viel deutlicher ausgesprochen ist, zu constatiren. Bei leisester Berührung des Thieres fängt der ganze Körper stark an zu zittern und insbesondere dauern die Zuckungen am längsten am Schwanze. Dieser Zustand dauerte 5 Tage an, worauf das Thier sich allmählich zu erholen beginnt. Die Fütterung mit Mutterkornpräparaten wurde jetzt eingestellt und erst am 31. X. 1891 von Neuem begonnen. Das Thier bekam in der Zeit vom 31. X. bis zum 7. XII. 1891 im Ganzen 77,0 g Sphacelinsäure (Ernte 1890). Während dieser Zeit fühlte sich das Thier regelmässig nach jeder Fütterung recht matt und magerte sehr schnell ab. Appetit war gewöhnlich gestört und solch' ein Zustand hielt gewöhnlich 3—4 Tage nach der Fütterung an, worauf das Thier wieder ganz munter wurde. — Am 22. I. 1892 bekommt das Thier 5,0 g der bei der Darstellung des Ergotinin „Tanret" als Rückstand gewonnenen rohen Sphacelinsäure [1]). Schon am Abend desselben Tages war das Thier ganz matt. — 23. I.: Das Thier ist sehr schreckhaft und hat ein schüchternes, scheues, ängstliches, hastiges Benehmen, zittert beim Ergreifen, hat einen starren blöden Blick. Am Gange ist nichts Abnormes wahrzunehmen. Appetit ist gestört. In diesem Zustande verblieb das Thier fünf Tage. Zu den genannten Symptomen gesellte sich dann noch eine starke Abmagerung hinzu. — Am 29. I. bekommt das Thier noch 5,0 g desselben Präparates und nochmals stellen sich die obengeschilderten Symptome ein, von noch stärkerer Abmagerung begleitet. Während der ganzen Zeit nahm das Thier absolut keine Nahrung zu sich. In den letzten Tagen bestand auch Durchfall. — Am 13. II. 1892 wurde das Thier, da zu befürchten stand, es werde verhungern, durch Entbluten getödtet und sofort secirt. Gewicht jetzt nur 17,200 g.

Die Section ergiebt makroskopisch absolut nichts Abnormes, nur fehlt überall das Fett.

Epikrise. Dieser recht kostspielige Versuch ist geeignet, uns Aufklärung hinsichtlich einiger wichtigen Punkte zu geben. Um mit dem Anfang des Versuches zu beginnen, so sehen wir auch hier ebenso wie bei Versuch 25 das Thier nach Genuss von 900 g Sec. corn. (3—4 Monate nach der Ernte) binnen 37 Tagen absolut keine Vergiftungssymptome zeigen, selbst nicht, nachdem es noch in späteren 8 Tagen 52,5 g Sphacelinsäure (17 Monate nach der Ernte) hinzubekommen hat. Ja, der Versuch ist noch wichtiger in der Hinsicht, wenn man bedenkt, dass nachher das Thier fast noch 4 kg Secale binnen 81 Tagen bekam und dass sich doch auch jetzt keine Vergifgiftungssymptome einstellten ungeachtet dessen, dass die Einzelgaben in den letzten Tagen 300 g betrugen. — Nachdem nunmehr aber das Thier nur 10,0 g reiner Sphacelinsäure (sogar 10 Monate nach der Ernte) bekommen hat, zeigt es die ersten Symptome der Erkrankung, die sich freilich nur in Mattigkeit und Appetitlosigkeit aussprachen und nach 5 Tagen wieder verschwanden. Dagegen späterhin, wo die verfütterte Menge binnen 37 Tagen 77 g der genannten Säure (16 Monate nach der Ernte) ausmachte, treten von Neuem die Symptome der Mattigkeit und Appetitlosigkeit auf, halten aber nicht lange an. Erst nachdem das Thier von der bei der Darstellung des Ergotinins von Tanret als

[1]) Näheres über das Präparat folgt weiter unten.

Rückstand gewonnenen rohen, sehr wirksamen Sphacelinsäure (Ernte 1890) die nur unbedeutende Menge von 5 g bekommen hat, treten sehr deutliche Symptome auf, die mich zu der Ansicht bringen, dass Schafe zwar sehr unempfindlich, aber doch nicht ganz immun gegen Mutterkornpräparate sind. Insbesondere fand diese Vermuthung Bestätigung nach Einführen der letzten 5,0 g, auf welche hin die Abmagerung beträchtlich zunahm. Das Thier verlor vollständig den Appetit, hatte starke Durchfälle und wurde schrecklich mager (17,2 kg gegen 30 kg vor der ersten Fütterung), so dass man sicher den Tod des Thieres durch Verhungern fürchten musste, dem ich durch Entbluten zuvor kam, um mir das Bild der Autopsie nicht durch Inanitionsveränderungen zu trüben. Der Befund war ein vollständig negativer! Wenigstens war makroskopisch an keinem einzigen der Organe irgend etwas Abnormes wahrzunehmen. Die Organe wurden zum Härten eingelegt und falls sich bei der noch nicht beendeten mikroskopischen Prüfung etwas Interessantes findet, so wird dasselbe baldigst von mir publicirt werden. Zur Erzeugung von Mutterkorngangrän sind Schafe aber, das darf ich schon jetzt behaupten, die unpassendsten Versuchsthiere.

5. Versuche mit Rohsphacelinsäure, gewonnen als Rückstand bei der Darstellung des Ergotinin „Tanret“.

Dieses Präparat, welches ja auch dem eben besprochenen Bock zuletzt gereicht wurde, stammt nach brieflicher Mittheilung der Firma Gehe & Co. aus Mutterkorn von der Ernte 1890 und wurde auf folgende Weise gewonnen:

„Das rohe (graue bis schwarze) Ergotinin Tanret wird in wenig Chloroform gelöst und die Lösung so lange mit Aether vorsichtig versetzt, bis die aus einem schwarzen Stoffe bestehende Verunreinigung ausgefällt ist und eine abfiltrirte Probe in Petroläther fast reine weisse Fällung giebt. Der durch Aether ausgeschiedene schwarze Stoff, von Gehe & Co. als „Ergotinin-Rückstand“ bezeichnet, ist nichts weiter als Rohsphacelinsäure“. Da die derselben noch anhaftenden Verunreinigungen, wie schwarzer Farbstoff und etwas Ergotinin, völlig wirkungslos sich erwiesen, so hielt es Prof. Kobert für richtig, das Präparat nicht erst complicirten Reinigungsprocessen zu unterwerfen, weil dabei die Sphacelinsäure sehr leicht in ein unwirksames Harz übergeht.

Versuch 35. Hahn. Gewicht 2650 g. I. V. 1891. Abends: Das Thier bekommt 1,0 g des angegebenen Präparates. — 2. V.: 8 h. Morgens ist das Thier schon matt und frisst gar nichts. Der Kamm sowie die Bartlappen sind an mehreren Stellen schwach violett sowie theilweise dunkelviolett verfärbt. Um 12 h. Morgens hat die Verfärbung an Umfang sowie an Intensität zugenommen. Es ist jetzt eine weit grössere Partie des Kammes und der Bartlappen dunkelviolett verfärbt. 7 h. Abends: Der Hahn ist immer noch matt und frisst gar nichts. Die Verfärbung des Kammes und der Bartlappen hat an Intensität noch beträchtlich zugenommen. Durchfall. — 3. und 4. V.: Status idem. — 5. V.: Die Verfärbung des Kammes und der Bartlappen nimmt ab. Das Thier scheint etwas munterer zu sein und frisst schon ein wenig. — Am 8. V. erholt sich das Thier vollkommen, und der Kamm sowie die Bartlappen nehmen wieder ihre normale Farbe an.

Epikrise. Wir sehen, dass ungeachtet dessen, dass das Präparat erst 10 Monate nach der Ernte verfüttert wurde, dasselbe schon in

der kleinen Menge von 1,0 g solch schwere Vergiftungssymptome hervorrief, wie wir sie mit anderen Präparaten zu dieser Zeit nur bei erheblich grösserer Dose würden haben erzielen können.

Um zu zeigen, dass dies Ergebniss nicht etwa Zufall ist, stellte ich noch mehrere Versuche mit demselben Präparate an, die ich hier anfügen will.

Versuch 36. Hahn. Gewicht 1670 g. 9. V. 1891: Das Thier bekommt 1.0 g des genannten Präparates. Schon 2 Stunden nach der Fütterung beginnt die schwach violette Verfärbung des Kammes, die nach 6 Stunden fast die ganze Oberfläche des Kammes und der Bartlappen einnimmt und an einzelnen Stellen derselben, namentlich den peripheren schon von dunkelvioletter Farbe ist. — Nach 3 Tagen waren die Spitzen des Kammes schon mumificirt. Das Thier selbst ist ganz matt und der Appetit vollständig gestört. Es besteht Speichelfluss und starker Durchfall. Von dieser Zeit an ist der Hahn ganz apathisch. Die Flügel hängen herab und bei leisester Berührung fällt er schon um. Die Schwäche und allgemeine Mattigkeit nehmen immer zu und sind manchmal so gross, dass das Thier nicht stehen kann, sondern mit geschlossenen Augen auf der Seite liegt und auf mechanische Reize keine Reaction zeigt. Dieser Zustand dauert bis zum 18. V. Morgens, wo das Thier todt vorgefunden wurde.

Die sofort vorgenommene Section ergibt ganz denselben Befund wie bei Versuch 30 (p. 21).

Epikrise. Wir sehen, dass unser voriger Versuch durch den vorliegenden eine vollständige Bestätigung findet. Beide liefern unter Einwirkung der Rohsphacelinsäure uns ein für die gangränöse Mutterkornvergiftung sehr charakteristisches Bild. Wir sehen weiter aus diesem Versuch, dass schon 1 g unseres Präparates genügt, um dieselben charakteristischen Erscheinungen im Kropfe hervorzurufen, wie wir sie erst mit 7,0 g reiner Sphacelinsäure, die noch dazu nur 6 Monate nach der Ernte verfüttert, bekommen haben (cf. Versuch 30).

Noch beweisender für die Wirkung der Rohsphacelinsäure ist für uns

Versuch 37. Hahn. Gewicht 1400 g.

Epikrise. Das im vorigen Versuche geschilderte Ergebniss wurde bei diesem Thier schon durch Eingaben von 0,6 g desselben Präparates erzielt. Ich übergehe die Einzelheiten des Protokolls, weil sie eine genaue Uebereinstimmung mit dem vorigen zeigen.

Ich habe noch weitere Versuche mit der Rohsphacelinsäure angestellt und mich überzeugen können, dass dieses Präparat sogar noch 18 Monate nach der Ernte wirksam war, wenn auch natürlich etwas schwächer als bald nach der Ernte. Ich hoffe späterhin über dasselbe sowie über manche andere die Mutterkornvergiftung betreffende Fragen Weiteres veröffentlichen zu können. Jedenfalls können wir schon jetzt mit Sicherheit sagen, dass dieses Präparat entschieden reich an Sphacelinsäure ist und dass es dieselbe in einer sehr haltbaren Form, allerdings neben Verunreinigungen, einschliesst. Da diese Verunreinigungen aber wirkungslos sind, so repräsentirt das Bild der Vergiftung mit dieser Rohsphacelinsäure aus Ergotinin-Rückständen doch das Bild reiner Sphacelinvergiftung.

II. Mikroskopische Untersuchung des Rückenmarkes.

Ich führe hier nur die Untersuchung des Rückenmarkes der Versuchsthiere der ersten Zeitperiode (Versuche 1 bis 13) an. Ueber die mikroskopische Untersuchung des Rückenmarks der Versuchsthiere der zweiten Zeitperiode kann ich jetzt noch nicht berichten, da sowohl die Vorbereitung als die Durchmusterung der Schnittserien sehr viel Zeit in Anspruch nimmt.

Zum Verständniss des Nachstehenden scheinen mir einige einleitende Angaben von Wichtigkeit, aus denen ersichtlich wird, warum gerade auf die Untersuchung des Rückenmarkes der Versuchsthiere besonderer Werth gelegt wurde. 1881 hat Siemens [314] 11 Fälle von Psychosen mitgetheilt, welche im Gefolge von Ergotismus spasmodicus sich entwickelt hatten. Diese Fälle gehörten zu einer Epidemie, welche im Herbst 1879 im Kreise Frankenberg des Regierungsbezirks Cassel aufgetreten war und viele Opfer gefordert hat. Ausser den genannten wurden nämlich noch weitere 17 Fälle auf der psychiatrischen Klinik zu Marburg behandelt. Hier war es Tuczek [343—45], der diese Gelegenheit, genaue Beobachtungen und Untersuchungen anzustellen, wahrnahm. In allen diesen genannten 28 Fällen traten die nervösen Erscheinungen in den Vordergrund, während nach Tuczek kein Fall von irgendwie bedeutender Gangrän vorgekommen ist. Trotz vielfacher Verschiedenheiten in den Einzelheiten des klinischen Befundes liessen sich doch gewisse allen Kranken gemeinsame Erscheinungen feststellen. Alle trugen das Gepräge einer schweren Cachexie, einer tiefgreifenden allgemeinen Ernährungsstörung; alle zeigten ein meist sogar sehr ausgeprägtes Krankheitsbewusstsein. Alle von Tuczek wie auch von Siemens beobachteten Kriebelkranken zeigten ferner Symptome einer Erkrankung der Rückenmarkshinterstränge. Diese Affection konnte in der That Tuczek in 4 zur Obduction gelangten Fällen anatomisch nachweisen. In allen 4 Fällen fand er die Hinterstränge als den Sitz eines krankhaften Processes, der im Wesentlichen durch Hyperplasie und fibrilläre Metamorphose der Neuroglia auf Kosten der Nervenelemente charakterisirt war. Ueberall waren nur die Burdach'schen Stränge ganz oder theilweise befallen, während die Goll'schen Stränge intact gefunden wurden.

Tuczek kommt auf Grund der von ihm gemachten mikroskopischen Befunde zu dem Schlusse, dass die von ihm untersuchten Fälle nur verschiedene Stadien einer Strangaffection zu sein scheinen, die sich von der typischen Hinterstrangsclerose (Tabes) durch nichts anderes als durch acute Entwickelung und in Folge dessen mangelnde Schrumpfung unterscheidet. Weiterhin sagt Tuczek, er habe nun besonders auch wegen der verlockenden Aussicht, eine Rückenmarkaffection artificiell erzeugen und in den histiologischen Details von ihren ersten Anfängen studiren zu können, zahlreiche Fütterungsversuche mit Mutterkorn an Thieren vorgenommen, leider bisher aber ohne den gewünschten Erfolg, vielleicht wegen unrichtiger Wahl der Versuchsthiere, vielleicht weil er den zweckmässig-

sten Modus der Darreichung nicht einschlug — Mäuse und Hühner gingen ihm unter rapider Abmagerung und Fettdegeneration ihrer Organe schnell inanitiell zu Grunde. Erstere starben ungefähr nach 8 Tagen, letztere lebten 14 Tage bis 3 Wochen. Katzen und Hunde vertrugen das Mutterkorn schlecht. Die Versuchsthiere beider Species magerten bis unter die Hälfte ihres Anfangsgewichtes ab, wurden sehr matt, taumelig, knickten beim Gehen, besonders in den Hinterextremitäten und gingen nach einigen Monaten zu Grunde. In den letzten Lebenstagen traten jedesmal Coordinationsstörungen auf; das Kniephänomen war bis zuletzt erhalten. Der Rückenmarksbefund war bei allen negativ. Ebenso negative Resultate erhielt Tuczek mit subcutaner Injection von (natürlich sauer reagirendem) Ergotin aller Sorten; die Thiere gingen schliesslich marastisch zu Grunde, weil die ganze Körperoberfläche mit von den Injectionsstellen ausgehenden Abscessen bedeckt war. Uebrigens ist es Tuczek auch nie gelungen, bei Versuchen mit Mutterkorn und seinen Präparaten krampfhafte Erscheinungen irgend welcher Art zu erzeugen. In der Litteratur ist viel von epileptischen Krämpfen die Rede, von welchen Thiere — Schweine, Schafe, Hunde — nach Genuss von Mutterkorn befallen sein sollen; Tuczek sah jedoch nie Derartiges und hat den Eindruck, als ob zuweilen der Eine vom Anderen diese Angaben auf Treu' und Glauben hingenommen habe. Positive Sectionsergebnisse im Centralnervensystem bei Ergotismus fand er in der Litteratur nirgends. Indessen, sagt er, lauten die Berichte über das Auftreten von Gehstörungen, Lähmungen, Steifigkeit und Sensibilitätsstörungen der hinteren Extremitäten nach Fütterung mit Mutterkorn bei Schweinen, Pferden und Hunden so ermuthigend, dass sich die Fortsetzung der Versuche jedenfalls verlohnt, und er sei daher auch selbst noch damit beschäftigt. Diese Arbeit erschien am Anfange des Jahres 1882; aber bis jetzt ist von den mit Mutterkorn angestellten weiteren Versuchen unseres Autors an Thieren nichts bekannt geworden.

Es wurde somit von der Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität zu Dorpat auf Veranlassung von Prof. Kobert und Fr. Schultze (jetzt in Bonn) für das Jahr 1888 die Preisaufgabe gestellt, zu prüfen, ob nicht doch „auch bei Thieren tabesähnliche Veränderungen durch das Secale cornutum oder seine Bestandtheile hervorgebracht werden können".

Bevor ich zur Beschreibung der von mir angestellten mikroskopischen Untersuchungen und deren Resultate übergehe, halte ich es weiter für nothwendig, eine in Petersburg im Jahre 1884 erschienene Arbeit von Kokorin [192] ausführlich zu besprechen, da dieselbe gerade hier für unsere Frage von sehr grossem Interesse ist.

In mehr als zwei Dritteln seiner Schrift referirt Kokorin diejenigen Arbeiten, welche sowohl über die Bestandtheile des Mutterkorns als auch über seine physiologische Wirkung bisher erschienen sind. Das für uns Interessanteste sind die von Kokorin angestellten Thierexperimente und die Resultate, welche er bei mikroskopischer Untersuchung des Rückenmarks der vergifteten Thiere gewonnen hat. — Ich beginne mit Aufzählung der von Kokorin angestellten Experimente. Die ersten und bei weitem wichtigsten machte er mit Pulv. Sec. corn.

Er entnahm dasselbe ohne irgend welche Garantie für dessen Alter von den Drogenhandlungen Petersburgs.

Als Versuchsthiere dienten 5 Hunde, von denen 2 schon beim Beginn der Versuche durch Nebenumstände starben. Die übrigen 3 wurden chronisch vergiftet, und zwar zu Anfang mit sehr kleinen Dosen, welche erst nach und nach vergrössert wurden. K. reichte ihnen das Pulver anfangs mit der Nahrung vermischt; später führte er dasselbe als Schüttelmixtur vermittelst einer Sonde in den Magen ein. Vom Beginn der Vergiftung bis zum Tode wurden an den 3 Hunden ein und dieselben Erscheinungen sowohl von Seiten des Allgemeinbefindens als auch von Seiten einzelner Organe beobachtet. Im Laufe des ersten Monats schienen sie ganz normal zu sein, bald traten mehr und mehr Erscheinungen allgemeiner Schwäche und träger Bewegungen auf; die Thiere lagen lange Zeit bewegungslos, waren träge und mürrisch. Dann wurden sie mehr und mehr gleichgültig gegen Alles, was mit ihnen geschah. Nach 2—3 Monaten trat eine Schwäche der hinteren Pfoten deutlich an den Tag, so dass die Hinterfüsse geknickt schienen, der hintere Theil des Körpers nach unten hing. Schon in einem früheren Stadium der Vergiftung sah man einen schleimigeitrigen Ausfluss aus beiden Conjunctivalsäcken, der bald stärker, bald schwächer wurde. Von anderen Erscheinungen sind noch folgende hervorzuheben. Im letzten Monat oder in den letzten 6 Wochen der Vergiftung wurden anhaltende Contractionen der Flexoren der hinteren Extremitäten beobachtet. Diese Erscheinung trat öfters für einige Tage auf, um dann wieder zu verschwinden. Am deutlichsten ausgeprägt war diese Erscheinung beim zweiten Hund. Einige Tage, ja sogar einige Wochen, ging dieser Hund auf 3 Beinen, wobei die hintere rechte Extremität hoch vom Boden abstand (sie war im Knie und Hüftgelenk gebeugt). Es war kein äusseres Leiden an dieser Extremität zu sehen; die Haut war normal, das Haar unverändert. Bei passiver Streckung dieser Extremität fühlte man einen leisen Widerstand. Sobald die Extremität, welche durch passive Bewegung in die normale Stellung gebracht, sich selbst überlassen wurde, nahm sie sofort ihre frühere flectirte Haltung wieder ein. In den letzten Tagen des Lebens war bei dem einen Hunde auch ein paretischer Zustand der vorderen Extremitäten deutlich ausgeprägt, jedoch war er nicht so intensiv, wie in den hinteren. Beim Gehen sowohl als beim Stehen stellte das Thier die Beine weit auseinander. Häufig sah man, wie der Hund die hinteren Extremitäten nicht über die Schwelle, welche die vorderen schon passirt haben, bringen konnte. In den letzten Lebenstagen konnten sich die Thiere fast gar nicht mehr bewegen, was aber der immer steigenden allgemeinen Schwäche wegen wohl nicht auf Lähmung der Extremitäten zu schieben sein mochte. Der Tod trat unter Coma ein, welches 24 Stunden oder mehr anhielt.

Das erste Versuchsthier war eine junge Hündin, Gewicht 15100 g. Die Vergiftung dauerte 99 Tage. Das Thier bekam im Laufe der ganzen Zeit 540 g Pulv. Sec. corn.; Gewicht der Leiche 9200 g. — Das zweite Versuchsthier war ebenfalls eine junge Hündin, Gewicht 5840 g. Dauer der Vergiftung 5 Monate. Die Menge des zur Vergiftung verbrauchten Pulv. Sec. corn. betrug 820 g; Gewicht der Leiche 3070 g. — Das dritte Versuchsthier war ein junger Hund, Gewicht 14320 g; Menge des zur Vergiftung verbrauchten Pulvers 1770 g; Gewicht der Leiche 8510 g.

Die Section der Thiere ergab Folgendes: Leichen stark abgemagert; die Schleimhäute blassbläulich. Sowohl unter der Haut als auch im intermusculären Bindegewebe fast kein Fett vorhanden. Die Venen der Dura des Gehirns mit Blut mässig gefüllt; die Pia blass, etwas geschwellt. Das Gehirn weich, geschwellt; in den Ventrikeln eine mässige Menge klarer seröser Flüssigkeit. Auf der frischen Schnittfläche sehr wenig hämorrhagische Punkte und Streifen bemerkbar. Rückenmarkhäute normal; Pia blutarm. Das Rückenmark nirgends anormal. Das Herz blasser als gewöhnlich, aber nicht vergrössert. Der rechte Ventrikel enthielt eine bedeutende Menge dunkel-

rother Gerinnsel und flüssigen Blutes. Im linken Ventrikel viel weisse Coagula, welche stellenweise auch röthlich gefärbt waren, aber fast kein flüssiges Blut. In den gefüllten Venen eine grosse Menge dunklen Blutes; in der Lungenarterie ein frisches postmortales Gerinnsel. Aorta leer. Die Schleimhaut des Oesophagus blass, normal. Im Magen wenig Speise; seine Schleimhaut ungleichmässig blauroth verfärbt und an einigen Stellen hämorrhagische Flecken. Die Schleimhaut des Darmcanals in ihrer ganzen Ausdehnung ungleichmässig rosig und violett verfärbt. Die Leber normal, mit Blut gefüllt. Die Gallenblase mässig mit grüner Galle gefüllt. Die Milz verkleinert, hart, die Kapsel gerunzelt. Die Nieren normal, die Kapsel leicht abzuheben; auf dem Durchschnitt venöse Hyperämie zwischen der Medullar- und Corticalsubstanz. Die Corticalsubstanz blass, aus den Papillen kann man eine unbedeutende Menge klarer Flüssigkeit ausdrücken. Die Harnblase normal, enthält wenig klaren gelblichen Harn. Die Section des ersten Hundes ergab viel ausgeprägtere Veränderungen als die der übrigen Thiere, sowie Schwellung des Gehirns und Ansammlung einer grösseren Menge von seröser Flüssigkeit in den Ventrikeln und von klarer seröser Flüssigkeit in der Peritonealhöhle. Die Section des dritten Hundes ergab in dem Raum zwischen Dura mater spinalis und Periost eine gallertartige Masse von „atrophirtem Fett“.

Kokorin vergiftete auch Thiere mit Sclerotinsäure (Dragendorff) und mit vielen anderen sclerotinsäurehaltigen Präparaten von Sec. corn., und zwar sämmtlichst unter Verabfolgung per os; natürlich aber erregen unsere Aufmerksamkeit diejenigen Experimente besonders, welche er mit reiner Sclerotinsäure ausgeführt hat. Dieses Präparat bezog er wie ich von der Firma Witte in Rostock. Als Versuchsthiere für die Vergiftung mit Sclerotinsäure dienten ihm eine Katze und ein Kaninchen. Die Katze vergiftete er im Laufe von 2 Monaten; während der Zeit wurden ihr im Ganzen 48,8 g der Säure eingegeben. Die Veränderungen, welche bei der Section des Kaninchens und der Katze gefunden wurden, sind sehr ähnlich denjenigen, welche bei den durch Pulv. Sec. corn. vergifteten Hunden gefunden wurden: Schwellung, Blässe, mässige Ansammlung von Flüssigkeit in den Ventrikeln des Gehirns; ungleichmässige Röthe der Schleimhaut des Darmcanals (mehr ausgeprägt bei der Katze); Hyperämie der Leber; venöse Hyperämie der Nieren im Bereiche der Columnae Berthini; Herz voll von Blut, sonst scheinbar unverändert. Den Rückenmarkbefund gebe ich möglichst eingehend und genau wieder, da kein deutsches Journal bisher darüber genauer berichtet hat.

Das Rückenmark aller genannten Thiere wurde von K. mit Wasser abgespült und in Müller'sche Flüssigkeit gebracht. Dieselbe wurde öfters gewechselt. Die Präparate blieben in der Müller'schen Flüssigkeit $1^1/_2$ – 2 Monate, manchmal auch längere Zeit. Nachher wurden sie auf 48 Stunden in eine grosse Menge von Wasser gebracht und dann in 95° Alkohol. Zur Färbung benutzte K. hauptsächlich neutrales Ammoniak-Carmin und Hämatoxylin. Die mikroskopischen Präparate, gefärbte sowie ungefärbte, wurden meistentheils in Glycerin untersucht, einige auch in Canadabalsam. Das Rückenmark aller Thiere ergab bei mikroskopischer Untersuchung ein und dieselben Befunde. Quer- und Längsschnitte des Rückenmarks, die aus verschiedenen Höhen genommen wurden, zeigten unter dem Mikroskope starke anatomisch-pathologische Veränderungen. Das Gewebe ist compact; die pericellulären sowie perivasculären Räume sind vergrössert. Die Nervenzellen, insbesondere die der Vorderhörner,

fast alle, mit wenigen Ausnahmen, sind mehr oder weniger verändert, und zwar zeigen sie degenerative Atrophie. Die meisten Ganglienzellen sind verkleinert. Die Form einiger derselben ist wenig verändert; das Protoplasma erscheint getrübt, körnig; einige aber infolge der Atrophie und vollständigen Schwundes der Fortsätze haben vollständig ihre Sternform verloren — und erscheinen jetzt als Protoplasmaklümpchen von irregulärer Form, in welchen man manchmal einen Kern mehr oder weniger deutlich erkennen kann. In anderen Zellen dagegen ist die normal vorkommende leichte Einbiegung der Protoplasmaränder, zwischen zwei angrenzenden Fortsätzen einer Zelle, so verkleinert, dass dieselbe einen tiefen Einschnitt, der weit ins Protoplasma hineinragt, darstellt. Die Mehrzahl der Zellen mit solchen Formveränderungen besitzt mehrere der beschriebenen Einschnitte. Einige der atrophisch gewordenen Zellen stellen eine vollkommen oder nur theilweise homogene, glasähnlich glänzende Masse dar. Andere dagegen sind getrübt, körnig, mit undeutlichen oder gar nicht wahrnehmbaren Kernen. Als Uebergangsformen dieser zwei verschiedenen Bilder waren oft solche Zellen zu sehen, deren Protoplasma getrübt und körnig ist; die Fortsätze dieser, verdünnt und die tief hineingerückte Vacuole umgrenzend, sind schon von einem vollständig homogenen Charakter und stark glasähnlichem Glanze. Diese sonderbare hyaline (glasartige) Degeneration der Fortsätze schwindet allmählich beim Uebergange in den Zellkörper, und der Fortsatz verschmilzt auf diese Weise, ohne scharfe Grenze, mit dem trüb-körnigen Theile des Zellprotoplasmas. Seltener kommen Zellen vor, deren Protoplasma, sozusagen, aufgelockert ist und aus mehr oder weniger Kernpartikelchen bestehen, die namentlich mehr im Centrum angehäuft sind, — während dieselben Partikelchen in der Peripherie freier, wie auseinandergeschoben, liegen. In solchen Zellen sieht man manchmal den Kern. Das Kernkörperchen ist fast immer nicht zu unterscheiden, an seiner Stelle bemerkt man manchmal gesonderte kleine Kernchen. In wenigen Zellen, welche einen grösseren Grad von solchem verdünnten Protoplasma darstellen, bemerkt man alleinstehende, mattglänzende Tropfen mit einer dunklen Contour, die manchmal schwinden, sobald man das Präparat mit Alkohol und Aether behandelt. In solchen Zellen sieht man gewöhnlich nicht den Kern; sie machen den Eindruck als ob sie im Stadium des körnigen Zerfalls und theilweise fettiger Umwandlung des Protoplasmas und Kerns sich befänden. Die aufgelockerten oder verdünnten Zellen lassen sich mit Carmin nur sehr schwach färben. Von den oben beschriebenen atrophirten Zellen nehmen nur einzelne die Carminfärbung an. Einige Zellen mit hyalin verändertem Protoplasma werden dagegen von Carmin besonders stark gefärbt. Auf Hämatoxylinpräparaten kann man sich von der Anwesenheit einer bedeutenden Menge lymphoider Elemente in der grauen Substanz überzeugen; theilweise sieht man auch in den perivasculären und auch so in den pericellulären Räumen derartige Elemente, wo sie ziemlich häufig und zwar mehrere um eine Nervenzelle herum vorkommen.

In der weissen Substanz (Säulen) des Rückenmarks fand Kokorin keine Veränderungen.

Die kleinen Gefässe des Rückenmarks stellen ungleichmässige Lumina dar: bald verschmälert sich das Caliber und bleibt eine Strecke weit eng, bald erweitert und vergrössert es sich. Solche kleinen Gefässe isolirte K. aus dem Rückenmark vermittelst einer Lupe zum Zweck der exacteren Untersuchung des Gewebes, welches sie umgiebt. Dies that er mit Carminpräparaten, indem er dieselben in einen Tropfen Glycerin brachte. An solchen mit Carmin gefärbten Gefässen, meistens Arteriolen, aus der grauen Substanz des Rückenmarks wurde von K. Folgendes nachgewiesen: Die Wandungen sind verdickt; die Mehrzahl von ihnen wurde von Carmin entweder gar nicht oder sehr schwach gefärbt und sahen hellgrau aus; einzelne Elemente sind gar nicht zu unterscheiden; die Wand erscheint entweder ganz homogen, oder man bemerkt eine Längsstreifung oder ein Zerkritzeltsein; dabei sind die Wandungen durchsichtig und glänzend, wie Perlmutter oder Glas. Nur bei zwei Arteriolen (von einer grossen Zahl) war die Carminfärbung, wenn auch schwach, so doch zu sehen. In ihren Wänden waren (nicht scharf) die Grenzen einzelner sie ausmachender Elemente (Muskelkerne) zu unterscheiden. In den subadventitialen Räumen dieser beiden Gefässe, aber auch in einigen anderen, mehr veränderten, sah man körnigen Zerfall mit getrennten, in ihrer Form veränderten (eckigen), rothen Blutkörperchen. Bei den Venenstämmen beobachtete Kokorin ebenfalls eine glasartige Veränderung der Wandungen. Die kleinen Arterien enthielten in geringer Menge Blut; in einigen von ihnen waren nur sehr wenig Blutkörperchen. In anderen Arteriolen war auf einer be-

stimmten Strecke kein einziges Blutkörperchen zu sehen; die Grenzen des Lumens, welches gefüllt (verstopft) mit kleinkörniger Masse zu sein schien, waren auch nicht wahrnehmbar. Da solche Gefässe mit vollständiger hyaliner Degeneration der Wandungen in den Präparaten des Rückenmarks sich vorfanden, so führte Kokorin die Reaction auf Amyloid aus, erhielt aber stets negative Resultate. In den Präparaten des Rückenmarks bekam er häufig querdurchschnittene Arterien vom grössern Caliber zu sehen, welche normale Wandungen hatten, die durch Carmin gefärbt waren. — Auf den Durchschnitten des Rückenmarks sah er ziemlich häufig capilläre Extravasate mit grösstentheils unveränderten Blutkörperchen; viel seltener sah man Spuren von mehr oder weniger älteren Capillar-Extravasaten in Form kleiner Punkte, welche veränderte rothe Blutkörperchen oder auch deren kleinförmigen gelblichen Zerfall enthielten. — Bei Hunden fand Kokorin nicht selten Massen von sogenanntem plasmatischem Exsudat; solche Massen nahmen zuweilen eine grosse Strecke Markgewebes ein. Sobald sie mit Carmin gut gefärbt wurden, erschienen sie vollständig homogen und glasartig.

Was den Grad der atrophischen degenerativen Veränderungen der Nervenzellen in verschiedener Höhe des Rückenmarks betrifft, so spricht sich Kokorin folgendermassen aus: Diese Veränderungen im Lendenmark sind bedeutender sowohl nach der Intensität als auch in der räumlichen Ausdehnung des Processes. Bei der Katze ist es schwer irgend welchen Unterschied zu registriren; wenn man einige Präparate beobachtet, so scheinen die Veränderungen umgekehrt zu sein In der Intumescentia cervicalis viel intensiver als in der Lendenanschwellung.

In isolirten Fasern der hinteren Wurzeln des Rückenmarks hat der Axencylinder auf seiner ganzen Ausdehnung eine gleichmässige Dicke; die Axencylinder sehr vieler Fasern der vorderen Wurzeln erweisen sich im Gegentheil auf einigen Stellen als bedeutend verdickt (manchmal sogar nur das Doppelte). Die Verdickung nimmt allmählich zu, vergrössert sich bis zu einem Maximum, bald darauf wird sie allmählich dünner und der Axencylinder gewinnt dieselbe Dicke, welche er vor dem Anfang der Verdickung hatte. Die Strecke, auf wie weit der Axencylinder sich verdickt, ist verschieden, aber stets bedeutend: manchmal nimmt sie das ganze Feld des Mikroskops ein, ja zuweilen auch mehr. Solche Veränderungen des Axencylinders beobachtete Kokorin nur bei Katzen; bei Hunden ist diese Erscheinung nicht so deutlich ausgeprägt, d. h. man bekommt sie bei einer kleinen Zahl von Nervenfasern der Rückenmarkswurzeln zu sehen.

Spuren von Veränderungen in den Hintersträngen, welche Tuczek bei seinen Thieren suchte, hat auch Kokorin kein Mal zu Gesicht bekommen, obgleich er seine besondere Aufmerksamkeit auf diese Präparate richtete und die Burdach'sche Stränge stets im Auge hatte.

Auf Grund des oben Angeführten kommt Kokorin u. A. zu folgendem Resultat:

1) Solche Mutterkornpräparate, welche functionelle Störungen im thierischen Organismus hervorrufen, verursachen zugleich pathologisch-histiologische Gewebsveränderungen.

2) Diese pathologisch-histiologischen Gewebsveränderungen bei langdauernden Vergiftungen localisiren sich hauptsächlich und öfters in den Nervenelementen (Nervenzellen) der grauen Substanz des Rückenmarks, welche sich zugleich als Stelle der stärksten und wichtigsten Gewebsveränderungen kund giebt.

3) Diese Veränderungen kennzeichnen sich durch einfache und degenerative Atrophie und durch

4) hyaline Veränderungen der Gefässwandungen.

Wie schon oben bemerkt, bestand gerade einer der Hauptzwecke dieser Arbeit in einer mikroskopischen Untersuchung des Rückenmarks auf die genannten pathologisch anatomischen Veränderungen. Um aber bei einer derartigen Untersuchung vor Irrthümern gesichert zu sein, musste ich den genannten Körpertheil der Versuchsthiere auch im normalen Zustande mikroskopisch studieren, was, wie es scheint, Kokorin zu thun vollständig unterlassen hat. Es wurde des-

halb folgendermassen verfahren. Zur selben Zeit, wo ich das eine vergiftete Ferkel und einen vergifteten Hahn secirte, tödtete ich auch ein normales Ferkel und einen normalen Hahn, von welchen beiden Thieren schon S. 2 die Rede war. Ausserdem sei noch hier ausdrücklich bemerkt, dass das gesunde Ferkel von demselben Wurf wie die zwei vergifteten stammte (Versuch 10 und 11). Somit gewann ich gleichzeitig von diesen Thieren ein normales und ein pathologisches Rückenmark. Das herausgenommene Rückenmark wurde in Müller'sche Flüssigkeit gelegt, ohne dasselbe mit Wasser abzuspülen. Die Müller'sche Flüssigkeit wurde während der ersten 6—8 Tage täglich erneuert, dann eine Zeit lang nur jede 2—3 Tage und dann noch seltener. Die Zeit der Aufbewahrung der Präparate in der Müller'schen Flüssigkeit war eine verschieden lange. Einige Präparate lagen 2—3 Wochen in einer Temperatur von 30—40°, andere 2—3 Monate bei einer gewöhnlichen Zimmertemperatur. Die Präparate wurden, wie schon Weigert behauptet hat, bei der Temperatur von 30—40° bald so hart, dass man sie in Alkohol legen konnte. Andere, bei Zimmertemperatur aufbewahrte Präparate konnten nicht früher als nach Verlauf von 2—3 Monaten zur weiteren Verarbeitung verwandt werden. — Nachher wurden die so erhärteten Präparate, ohne vorherige Auswässerung, zuerst in 50° und dann in immer steigenden Lösungen bis endlich in absoluten Alkohol gebracht und im Dunkeln aufbewahrt. Dann wurden dieselben, nachdem sie wie gewöhnlich in Aether und Collodium eine gewisse Zeit sich befanden, in Celloidin eingebettet und auf Korken gebracht. Ich muss dabei bemerken, dass jedes gehärtete Rückenmark von den Ferkeln in 49—54, das der Hähne in 18—24 Stücke (etwa ½ cm hoch) getheilt und numerirt wurde. Zur mikroskopischen Untersuchung verfertigte ich aus jedem Stücke mit dem Mikrotom einige Schnitte, von denen immer je 3 auf einen Objectträger gebracht wurden. Was die Methoden der Färbung betrifft, so wandte ich meistentheils die Hämatoxylin-Blutlaugensalzmethode von Weigert an. Da ich mich ganz genau an diese Methode hielt, ist es überflüssig, dieselbe anzuführen [1]). Dank diesem Umstande, wurden wirklich die Worte Friedländer's (Mikroskopische Technik, II. Auflage) bestätigt: „Weigert hat uns eine sehr werthvolle Anwendung der Hämatoxylinfärbung für das Centralnervensystem kennen gelehrt, durch welche es gelingt, die feinen markhaltigen Nervenfasern, die früher nur äusserst schwierig dargestellt werden konnten, in sehr eleganter Weise darzustellen." — Ausser der Weigert'schen wandte ich auch die Methode der Färbung mit neutralem Ammoniak-Carmin und die Freud'sche Goldchlorid-Methode an [2]). Auch durch diese Methode wurden die Ganglienzellen, die Axencylinder wie auch die Gefässe herrlich gefärbt. Die so nach den genannten Methoden angefertigten Präparate studirte ich mit Hülfe des Mikroskops bei schwacher und starker Vergrösserung. Das Rückenmark der normalen sowie vergifteten Thiere zeigte bei mikroskopischer Untersuchung ein und dasselbe; daher betrifft der

---

[1]) Die genaue Beschreibung der Weigert'schen Methode findet sich in „Fortschritte der Medicin", herausg. von Carl Friedländer, Jahrg. 1884, p. 190 und 1885, p. 236.

[2]) Centralblatt für die med. Wissenschaften 1884, Nr. 11, p. 161.

bald folgende Befund alle von uns untersuchten Präparate, d. h. diejenigen, welche von vollkommen gesunden und von den mit Mutterkorn vergifteten Thieren stammen. — Die Beschreibung desselben führe ich in derselben Reihenfolge, wie Kokorin, an.

Nach allen diesen Vorbemerkungen wollen wir nun sehen, ob es sich wirklich auch bei meinen Thieren um solch' starke pathologisch-anatomische Veränderungen handelt, wie Kokorin sie gefunden hat. Eine kurze Inhaltsangabe des Nachstehenden habe ich [137] schon vor einigen Jahren veröffentlicht. Wir beginnen mit dem Verhalten der pericellulären Räume. — Kokorin fand dieselben vergrössert. In allen (d. h. normalen sowie pathologischen) Präparaten fand ich die Nervenzellen von mehr oder weniger ausgesprochenen Räumen umgeben. — Was die Häufigkeit und Grösse derselben betrifft, so sind sie sehr verschieden und zwar kommt es vor, dass man in ein und demselben Präparate die pericellulären Räume um die Ganglienzellen des einen Vorderhorns in bedeutender Anzahl und Ausdehnung vorhanden sieht, während sie im anderen Vorderhorn nur spärlich vorkommen und wenig ausgesprochen sind. Ausserdem sei noch hier bemerkt, dass die blass gefärbten Ganglienzellen, auf die wir bald zurückkommen, im Ganzen weniger ausgesprochene pericelluläre Räume haben, als die dunkel gefärbten. Die pericellulären Räume schliessen den Zellkörper in den meisten Fällen nicht regelmässig von allen Seiten ein, sondern sie können auf der einen Seite der Ganglienzelle entweder vollständig fehlen oder sehr klein sein, auf der anderen aber sich sehr stark ausdehnen. Dass dieser von uns angegebene Befund sich auch im normalen Rückenmark von Hunden, an welchen Kokorin eben seine Versuche anstellte, befindet, wissen wir dank der Arbeit von Trzebinski [1]), welche unter der Leitung von Fr. Schultze in Heidelberg ausgeführt wurde.

Was die Ganglienzellen selbst anbelangt, so konnte ich Folgendes wahrnehmen. Der Zellkörper erscheint homogen, indifferencirt. In allen untersuchten Schnitten erschienen einige Ganglienzellen blass, die anderen dunkel. Ausserdem ist die Zahl der ersteren in allen nach der Weigert'schen Methode untersuchten Schnitten bei Weitem grösser als in Schnitten, welche zwar von demselben Rückenmark, von derselben Höhe stammen und in derselben Weise gehärtet, aber nach anderen Methoden (Goldchlorid und neutrales Ammoniak-Carmin) gefärbt wurden.

Der Zellinhalt erscheint in sämmtlichen Präparaten an den blassen Zellen, meistentheils in den kleinen rundlichen, der Fortsätze entbehrenden, manchmal auch in den grossen der Vorderhörner, getrübt. Kokorin sah auch diese Trübung nur in den Ganglienzellen der mit Secale corn. vergifteten Thiere. Ausserdem giebt er noch an, dass der Zellkörper einen eigenthümlichen, glasigen, an das Aussehen der hyalin oder amyloid degenerirten Gewebe erinnernden Glanz besitzt. — Das eine wie auch das andere constatirte Trzebinski an den von ganz normalen Hunden stammenden Schnitten des Rücken-

[1]) Einiges über die Einwirkung der Härtungsmethoden auf die Beschaffenheit der Ganglienzellen im Rückenmark der Hunde und Kaninchen. Diss. Sep.-Abdr. aus Virchow's Archiv Bd. 107, 1887.

marks. — Was die Kerne der Ganglienzellen betrifft, so erscheinen dieselben in meinen Präparaten in den dunkel gefärbten Zellen undeutlich, während an den blassen die innere Structur des Kernes sowie die Contouren desselben sehr deutlich zu sehen sind. Kokorin giebt noch weiter an, an den von ihm mit Secale vergifteten Thieren herstammenden Schnitten des Rückenmarks solche Zellen gesehen zu haben, welche in Folge der Atrophie und vollständigen Schwundes der Fortsätze ihre Sternform verloren und jetzt als Protoplasmaklümpchen von irregulärer Form erscheinen, in welchen man manchmal einen Kern mehr oder weniger deutlich erkennen kann. — Selbst dieser Umstand ist, wie Trzebinski angiebt, auch bei den von normalen Hunden stammenden Schnitten des Rückenmarks zu sehen. Es handelt sich da um kleine fortsatzlose Zellen, bei welchen, wenn sie dunkel gefärbt und daher auch getrübt sind, die Kerne, was ich oben anführte, undeutlich erscheinen. — Was die vorderen und hinteren Nervenwurzeln betrifft, so beobachtete Kokorin an diesen eine gleichmässige Dicke des Axencylinders, während an jenen der Axencylinder an einigen Stellen als bedeutend, manchmal sogar um das Doppelte verdickt erscheint. — Solche Veränderungen habe ich nicht wahrnehmen können; ich habe wohl dicke und auch ganz dünne Axencylinder gesehen, aber dieselben befanden sich ebenso in den von normalen wie auch von mit Secale vergifteten Thieren herrührenden Schnitten.

Spuren von Veränderungen in der weissen Substanz, insbesondere in den Hintersträngen, welche Tuczek sowohl als Kokorin vergebens suchten, wobei sie ihre Aufmerksamkeit auf die Burdach'schen Stränge lenkten, habe ich auch nicht zur Sicht bekommen. Was endlich noch die Gefässe des Rückenmarks anbetrifft, so bekam ich ebenso wie Kokorin bei den vergifteten Thieren sehr häufig querdurchschnittene Arterien von grösserem Caliber zu sehen, als sie bei normalen Thieren vorkommen. Aber diese Gefässe hatten normale Wandungen, die durch alle angewandten Methoden sich färbten. Ausserdem fand ich häufig capilläre Extravasate mit meistentheils unveränderten Blutkörperchen.

Es fragt sich nun, zu welchem Resultate ich nach den angeführten Befunden gekommen bin.

Ich muss, laut dem von mir angegebenen mikroskopischen Befunde und den angeführten Protokollen, in sofern unbedingt ein negatives Resultat verzeichnen, als ich bei meinen Thieren durch den 3—4 Monate andauernden Genuss von Secale cornutum und seinen Bestandtheilen keine tabesähnliche Veränderungen im Rückenmark hervorrufen konnte. Was die bei diesen Thieren wahrgenommenen Gefässveränderungen anlangt, so möchte ich mich über dieselben definitiv erst aussprechen, wenn von mir die Schnittserien der viel länger (6—18 Monate) vergifteten Thiere werden eingehend geprüft worden sein. Wie kommt es aber, dass Kokorin bei der mikroskopischen Untersuchung des Rückenmarks von Thieren, die mit Sec. corn. und dessen Präparaten vergiftet wurden, so schwere anatomische Veränderungen fand, wie ich oben ausführlich besprochen habe? Ich bezweifle nicht, dass Kokorin unter dem Mikroskope Alles das, was er beschreibt, wirklich sah; es drängt sich hier aber die Frage auf, ob er auch normale Präparate des Rückenmarks

von Thieren derselben Gattung unter dem Mikroskope beobachtet hat, die ebenso angefertigt wurden, wie seine pathologischen? Ich muss dies, da er nichts davon sagt, mit der grössten Wahrscheinlichkeit verneinen; er würde sonst wohl zu demselben Resultat wie ich gelangt sein, nämlich, dass die beobachteten Veränderungen nicht auf Conto der Mutterkorndarreichung gesetzt werden dürfen. Dass derartige Veränderungen, wie sie Kokorin in den Rückenmarkspräparaten an den mit Secale vergifteten Thieren unter dem Mikroskope gefunden zu haben glaubt, selbst im Rückenmark von ganz gesunden Thieren sich vorfinden können, giebt, wie schon oben erwähnt wurde, auch Trzebinski an.

Selbstverständlich musste es nach dem negativen oder fast negativen Ausfall der Rückenmarksuntersuchungen von besonderem Interesse sein, nun diejenigen Organe mikroskopisch zu prüfen, welche schon makroskopisch sich als verändert erwiesen haben. Es liess sich hoffen, dass dabei auch für die Deutung der Gefässveränderungen im Rückenmark würden Anhaltspunkte gewonnen werden können.

III. Mikroskopische Untersuchung einiger anderer Organe.

Wie aus den einzelnen Protokollen im ersten Theile dieser Arbeit zu ersehen ist, waren schon makroskopisch sehr deutliche Veränderungen am Kamm, Bartlappen und Kropf der Hähne wahrzunehmen. Ausser diesen Organen wurden behufs näherer Untersuchung auch noch einige andere Organe, wie Zunge, Vormagen und Leber, aufgehoben und theilweise einer näheren Untersuchung unterzogen. Kurz sei hier erwähnt, dass die Präparate in Müller'scher Flüssigkeit und in Alkohol gehärtet wurden. Zur Einbettung der Präparate bediente ich mich meistentheils des Collodiums (2 und 6 %), für abgestossene gangränöse Stücke des Hahnenkammes und der Ferkelohren — des Paraffins [1]). Aus den so eingebetteten Stücken wurden vermittelst des Mikrotoms Schnitte, die eine Dicke von 15—30 μ hatten, angefertigt. Zur Färbung benutzte ich Delafiel'sches und Böhmer'sches Hämatoxylin, Alauncarmin und Pikrocarmin. Zur Aufhellung wurde Oleum Origani cretici gebraucht, worauf die Schnitte in Canadabalsam eingeschlossen wurden.

1. Untersuchung des Kammes.

Vor dem Einlegen des Kammes in die Härtungsflüssigkeit wurde derselbe durch 5—10 in frontaler Richtung senkrecht geführte Schnitte in mehrere Stücke zerlegt. Die damit parallel geführten Mikrotomschnitte lieferten also Durchschnitte durch den ganzen Kamm von der Basis bis zur Spitze. Diese Methode schien mir als die beste zu sein,

---

[1]) Für die Paraffinmethode bitte ich Herrn Prof. v. Kennel meinen aufrichtigsten Dank entgegenzunehmen.

weil man dabei auf jedem einzelnen mikr. Präparate eine Uebersicht über die normalen und pathologischen Abschnitte des Kammes gleichzeitig hat. Denn gewöhnlich erkrankt ja am Kamm nach Mutterkornvergiftung zuerst die Peripherie und erst später schreitet der Process allmählig zur Basis weiter. In den meisten, ja fast in allen Fällen bleibt die Basis selbst vollständig verschont. Wir können somit immer sofort ein klares Bild über die Unterschiede des Pathologischen und Normalen in jedem Schnitte uns verschaffen, ohne dabei noch ein Präparat vom normalen Hahn daneben nöthig zu haben. Ungeachtet dessen habe ich nach derselben Methode wie die pathologischen auch Schnitte von einem normalen Hahnenkamm angefertigt und stets die Präparate auch danach noch controllirt. Solche Schnitte, gleichgültig ob durch einen normalen oder einen pathologischen Kamm, hatten manchmal bis 2,5 cm Länge, so dass man mit dem blossen Auge schon vieles wahrnehmen konnte, und in der That geben die auf meine Veranlassung angefertigten, nur um einige Mal vergrösserten, colorirten Zeichnungen sehr eclatante Bilder.

In sämmtlichen Schnitten der Kämme der von mir mit Mutterkorn vergifteten Hähne, sowie auch in denen, die mir Prof. Kobert zur Disposition stellte, und welche von dem spontan in toto abgefallenen Kamme eines Hahnes stammen, der 1883 sehr chronisch mittelst Sphacelinsäure vergiftet wurde und dessen Krankengeschichte im Jahre 1884 bereits von Kobert publicirt wurde [180], ist eine starke Dilatation und Füllung der Gefässe bis in die kleinsten capillären Verzweigungen mit einem homogen aussehenden Gerinnsel zu constatiren. Dieses Bild ist am stärksten an der Peripherie und an den Spitzen des Kammes ausgesprochen, so dass an diesen Stellen die Capillaren fast wie von einer dunkelbraunen Masse ausgefüllt zu sein scheinen, so dass man daher von der feineren Structur weder des Inhaltes noch der Wandungen der Gefässe irgend etwas erkennen kann. Eine kurze Strecke von der Peripherie entfernt, insbesondere in der Axe des Kammes, erkennen wir schon das Detail einzelner Gefässe, aber dieselben sind ebenfalls stark mit Blut überfüllt und erscheinen als gelb bis braun gefärbte Klumpen, die sehr oft eine deutlich ausgesprochene hyalin erscheinende Degeneration aufweisen. An einzelnen Schnitten erscheinen die Gefässwandungen verdickt und zeigen zwischen Intima und Adventitia einen hyalinen Glanz, während vom normalen Bau nur noch eine Streifung von circulärer Richtung wahrzunehmen ist. Das Lumen der genannten Gefässe ist von einem nicht etwa erst agonal oder postmortal gebildeten Thrombus erfüllt, der in manchen Gefässen der Intima ansitzt, in anderen von derselben getrennt ist.

Der Thrombus selbst besteht zum Theil aus gut erhaltenen Blutkörperchen, zum Theil aber zeigt er an verschiedenen Stellen sehr deutlich hyalin erscheinende Degeneration in verschiedenen Graden. Diese hyalinen Massen liegen entweder am Rande des Thrombus, ganz nahe der Intima an, von derselben nur durch eine Reihe von Blutkörperchen getrennt, oder im Innern des Thrombus ohne Zusammenhang mit den hyalinen Massen in der Peripherie, so dass der Eindruck erwächst, als ob das Gefäss früher einmal contrahirt gewesen wäre und

dass dann sein Inhalt erstarrt wäre und dass alsdann das Gefäss sich wieder erweitert hätte, so dass zwischen Gefässwandung und dem axialen Thrombus eine Schicht normalen Blutes circuliren konnte, ein Befund, welchen ich in meiner vorläufigen Mittheilung [139] bereits gerade so angegeben und abgebildet habe, wie ich ihn hinterher noch in zahlreichen anderen Fällen habe nachweisen können. — In vielen Schnitten wieder sehen wir Thromben in den Gefässen, die an einzelnen Stellen hyalin degenerirt sind, wobei die Wandungen der Gefässe aber noch eine ganz normale Structur aufweisen.

An einigen Präparaten lassen sich ausserdem dunkle kleine Körnchen von fast gleicher Form, von brauner und an einigen Stellen von schwarzer Farbe, zerstreut oder haufenweise, wahrnehmen. An einzelnen Präparaten nahmen dieselben recht grosse Strecken ein, an anderen waren sie wieder nur spärlich, an anderen wieder gar nicht vorhanden. Bei allen angewandten Färbungsmethoden färbten sich die genannten Körnchen, falls sie nicht an sich schwarz waren, sehr intensiv. Der Sitz dieser körnigen Massen ist gewöhnlich in der Umgebung oder im Lumen von Gefässen, was vielleicht darauf hindeutet, dass wir hier Blutkörperchen vor uns haben, die sich zuerst aufgelöst haben oder spontan zerbröckelt und in diese körnigen Pigmentmassen unter chemischer Umwandlung zerfallen sind.

Was nun das Gewebe des Kammes anbetrifft, so ist zu bemerken, dass der epitheliale Ueberzug des Kammes nur an der Basis wahrzunehmen ist, während an der Spitze des Kammes von demselben keine Spur mehr vorhanden ist. Im papillären Gewebe und insbesondere im axialen, unter Anlehnung an die Nomenklatur von Krysinski [195], konnten an vielen Stellen hyalin aussehende Klumpen frei im Bindegewebe wahrgenommen werden, die ganz wie die im Innern des Gefässinhaltes hyalin degenerirten Massen aussahen. Ueberhaupt hatte der bindegewebige Theil der kranken Kämme die Deutlichkeit seiner Structur theilweise eingebüsst.

Einzelne Präparate zeigten ein ganz besonderes und für den Mutterkornbrand sehr charakteristisches und zugleich aufklärendes Bild. Man konnte nämlich am Schnitte (mit Böhmer's Hämatoxylin gefärbt) schon mit blossem Auge in peripherer Richtung 3 Zonen deutlich unterscheiden. Die eine (Basis des Kammes) weist eine ganz schwach violette Farbe mit einem Stich in Rosa auf; die nächstfolgende Zone (an Grösse etwa $^1/_3$ der ersten bildend) zeigt eine schon mehr gelbe Farbe mit einem Stich ins Braune auf. Die letzte Zone (Spitze des Kammes) (doppelt so gross als die mittlere) ist dunkelviolett gefärbt, ja an einzelnen Stellen sogar schwarz. Unter dem Mikroskop erweist sich die letztere als eine vollkommen degenerirte und abgestorbene Partie, wo wir nur schwarz und intensiv tingirte Massen wahrnehmen, die ganz so, wie die von selbst abgestossenen gangränösen Hahnenkammspitzen und Ferkelohren aussieht und nur zufällig noch nicht abgestossen worden ist. Die nächste (mittlere) Zone mit der Demarkationslinie weist eine hyalin degenerirte Masse auf, in welcher wir hie und da noch einzelne gut erhaltene Zellen und Blutkörperchen wahrnehmen können. In der letzten Zone schliesslich (Basis des Kammes) begegnen wir auch, aber recht spärlich, den genannten hyalinen Massen, aber wir erkennen schon hier sehr deutlich, dass wir es

mit einem Theile des Hahnenkammes zu thun haben, der noch annähernd normale Structur aufweist. Ein derartiges Präparat habe ich in Farben zeichnen lassen und hoffe es zu publiciren.

2. Untersuchung der Bartlappen.

Wie wir schon bei den Versuchsprotokollen angegeben haben, waren die makroskopischen Veränderungen an den Bartlappen nicht immer so constant zu verzeichnen wie bei den Hahnenkämmen. Und in der That hat auch die mikroskopische Untersuchung sämmtlicher Bartlappen nicht immer denselben Befund gezeigt.

Im Allgemeinen ist der Bau der Bartlappen ganz ähnlich dem des Hahnenkammes. Wir können auch hier ein papilläres, peripheres und axiales Gewebe unterscheiden, aber die einzelnen Schichten sind viel schmäler.

In den schon makroskopisch sichtbar veränderten Bartlappen fehlt an einzelnen Stellen und zwar hauptsächlich an den peripheren der Epithelüberzug. An diesen Stellen ist gewöhnlich eine Dilatation und starke Füllung der einzelnen Capillaren mit einer homogen aussehenden Masse von gelber bis braunrother Farbe zu finden, so dass ebenso, wie wir es schon bei der Untersuchung der Hahnenkämme constatirt haben, weder vom Inhalt noch von den Wandungen der einzelnen Capillaren etwas zu erkennen ist. Solchen gelben bis braunen Klumpen, allerdings in sehr geringer Zahl, begegnet man auch an anderen Partien der Bartlappen. Dieselben veränderten ihre Farbe bei Anwendung der verschiedenen oben angegebenen Tinctionsflüssigkeiten ebenso wenig, wie die an der Peripherie wahrgenommenen Massen.

Hie und da sind auch die bei der Beschreibung der Hahnenkämme geschilderten braunen bis schwarzen Körnchen wahrzunehmen, aber in recht beschränkter Zahl.

3. Untersuchung der Zunge.

Bei den meisten vergifteten Hähnen war die Zunge nach makroskopischer Wahrnehmung an der Spitze weisslich verfärbt. Die mikroskopische Untersuchung der Zunge solcher mit Sec. corn. vergifteten Hähne zeigte im Vergleich mit der eines normalen Hahnes jedoch meist nichts wesentlich Abnormes. Einzelne Muskelbündel waren gelockert, bei sonst gut erhaltener Querstreifung und Kernfärbbarkeit. Die Gefässe waren nur mässig erweitert und ihr Inhalt nicht auffallend abnorm. An den Präparaten von nur einem Hahne konnte man an der Spitze der Zunge homogene Massen von gelber bis schwach brauner Farbe wahrnehmen, die bei Anwendung verschiedener Tinctionsflüssigkeiten ungefärbt blieben. Diese Massen sahen ganz ebenso aus, wie die hyalinen Massen der Kämme; aber da ich dieselben nur an der Zunge eines Versuchsthieres zu constatiren Gelegenheit hatte, will ich keinen Werth auf diesen Befund legen. Dass die Zunge wohl unter Umständen schwere Veränderungen zeigen kann, hat v. Recklinghausen[1]) an den Versuchsthieren von Prof. Kobert nachgewiesen.

---

[1]) Handbuch der allgem. Pathologie (Stuttgart 1883), p. 349.

4. Untersuchung des Kropfes.

Die makroskopisch wahrgenommenen und nur als nekrotische Geschwüre zu deutenden Veränderungen, die wir an den meisten zur Section gelangten Hähnen wahrgenommen haben, sind bei den Ergebnissen der Section der betreffenden Thiere ganz ausführlich angegeben. — Hier sei noch erwähnt, dass in allen den Fällen, wo im Kropfe Geschwüre vorhanden waren, dieselben alle ein und dasselbe Bild lieferten, und dieses war für nekrotische Geschwüre sehr charakteristisch. Ich liess ausser der am Ende dieses Bändchens befindlichen Tafel, welche einen Kropf und mehrere Kämme wiedergiebt, noch einen zweiten mit solchen Geschwüren besetzten Kropf photographiren und darauf coloriren. Ich hoffe auch dieses Bild später veröffentlichen zu können. Denn so ausführlich man solche Veränderungen auch beschreiben mag, so kann man doch erst beim Anblick eines colorirten und ganz naturgetreu angefertigten Bildes einen richtigen Eindruck von den Verhältnissen bekommen. Ein Blick auf solch' ein Bild ohne irgend welche sonstigen Angaben genügt für den Sachverständigen, um zu erkennen, dass es sich hier um nekrotische Geschwüre handelt.

Unter dem Mikroskope zeigen uns die meisten Schnitte durch beliebige Theile des Kropfes beträchtliche Erweiterung der subserösen Gefässe und eine Auflockerung der Schleimhaut. An den geschwürigen Stellen, deren wir in jedem Kropfe vielen begegneten, ist die Schleimhaut durch vollständig unkenntliche Gewebsdetritusmassen ersetzt. Unmittelbar in der Nähe der nekrotischen Massen ist die Schleimhaut stark zellig infiltrirt. Die Zerstörung der Schleimhaut ist nicht überall gleichmässig tief ausgesprochen, an einigen Stellen sind noch Drüsen zu erkennen, an anderen wieder greift der Process viel tiefer und grenzt sich erst an der Muscularis ab. Man könnte hier vielleicht den Einwand machen, dass es sich bei diesen Kropfnekrosen um grobe chemische Aetzungen handele. Ich bemerke daher ausdrücklich, dass das Pulv. Sec. corn. spir. vini extr. und das Ergotin der Pharmakopoea Germ. Ed. III. viel saurer reagiren als alle von mir sonst angewandten Präparate, und doch brachten gerade die genannten zwei Präparate keine Wirkung auf den Kropf hervor, die weniger sauer reagirenden aber wohl. Die Sphacelinsäure ist eine äusserst schwarze Harzsäure, welche im chemischen Sinne nicht ätzt; ausserdem hat Prof. Kobert bewiesen, dass ihr auch noch bei Beigabe von Natr. bicarbonicum oder Natr. carbonicum die Eigenschaft zukommt, Gewebsnekrosen zu veranlassen.

5. Untersuchung des Vormagens.

Im Vormagen[1]) finden wir nur die Schleimhaut afficirt, die ganz ebenso wie am Kropfe aussieht; wir begegnen nämlich an vielen Stellen statt der normalen Schleimhaut vollständig unkenntlichen Gewebsdetritusmassen.

[1]) Krysinski hat diesen Theil noch als Oesophagus bezeichnet, was mir jedoch nicht richtig zu sein scheint.

6. Untersuchung der Leber.

Schon makroskopisch war eine Blutüberfüllung der Leber zu constatiren. Unter dem Mikroskope sehen wir eine stark ausgesprochene Füllung, insbesondere der interlobulären Gefässe. Die Leberzellen selbst scheinen nicht afficirt zu sein. Dagegen treffen wir eigenthümliche, durch keine der angewandten Tinctionsflüssigkeiten sich verändernde gelbe bis braune Klumpen, die absolut keine Structur aufweisen und an einzelnen Stellen glasartig aussehen. Diese Gebilde liegen meistentheils in den Gefässen, aber einzelne finden sich auch ausserhalb der Gefässe. Bei der Anwendung der Jod-Jodkalium-Lösung färbte sich das gesunde Gewebe schwach gelb und die genannten Klumpen mahagonibraun. Es ist daher möglich, dass wir es hier mit Amyloid zu thun haben. Ich will aber das mit Sicherheit einstweilen noch nicht behaupten. Erst weitere Untersuchungen, die ich anzustellen beabsichtige, werden vielleicht näheren Aufschluss darüber liefern, ob wir wirklich im Mutterkorn ein Mittel gefunden haben, das so lange gesuchte künstliche Amyloid bei Thieren zu erzeugen und behalte ich mir daher die Entscheidung dieser Frage vor.

IV. Kritische Verwerthung der gefundenen Ergebnisse.

Wenn wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Wirkung des Mutterkorns und seiner Bestandtheile hier kritisch zusammenfassen, so sind es hauptsächlich zwei Fragen, deren Beantwortung uns obliegt.

Zuerst handelt es sich darum, anzugeben, welches Mutterkorn resp. welche Präparate desselben nach unseren Versuchen als wirksam bezeichnet werden müssen, und zweitens, was für Veränderungen diese hervorrufen.

Um die erste Frage zu erledigen, müssen wir darauf zurückkommen, welche Präparate und Sorten von Mutterkorn wir zu unseren Untersuchungen überhaupt benutzt haben, und müssen über jedes derselben auf Grund der oben angeführten Epikrisen ein Endurtheil sprechen.

Fangen wir mit dem Pulv. Sec. corn. (cum oleo) an. Dies ist ja nichts anderes als frisch pulverisirtes Mutterkorn, das nach der Vorschrift des Pharmakopöen nicht längere Zeit vorräthig gehalten werden darf, sondern jedesmal bei Verordnung des Arztes frisch in der Apotheke bereitet werden soll. Selbstverständlich veranlasst in der Praxis gerade diese Vorschrift Unbequemlichkeiten, da das Präparat sehr oft in dringenden Fällen rasch verabfolgt werden muss und da seine Darstellung misslich ist und eine besondere „Mutterkornmühle“ nothwendig macht. So kommt es, dass in den Apotheken (nur Russlands?) gewöhnlich ein kleiner Vorrath von gepulvertem Mutterkorn unerlaubter Weise sich vorfindet. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass das Mutterkornpulver, namentlich wenn es der Luft und dem

Lichte ausgesetzt ist, sich bald chemisch in seiner Zusammensetzung ändert und zwar dürften bei dem Fettreichthum des Präparates nach Prof. Kobert wohl Ozonisirungsvorgänge eine Rolle bei dieser Umänderung spielen. Sehen wir aber auch von diesen im gepulverten Mutterkorn vor sich gehenden Veränderungen ganz ab, so zwingen uns unsere Versuche zu behaupten, dass das Secale cornutum auch im ungepulverten Zustande und bei der besten Aufbewahrungsmethode in einem dunkeln kühlen Raume an seiner Wirksamkeit bald Einbusse erleidet. Wir können auf Grund der angeführten Protokolle mit voller Sicherheit sagen, dass schon vom vierten Monate nach der Ernte ab, d. h. vom November an, das Mutterkorn nicht mehr so wirkt, wie es im Juli oder August wirkt, gleichgültig ob es zu dieser Zeit pulverisirt oder nicht pulverisirt aufgehoben wurde. Wir müssen weiter behaupten, dass vom März ab von der Wirkung des Mutterkorns meist nichts mehr übrig geblieben und daher von seiner innerlichen Verordnung bei Patienten nichts zu erwarten ist. Die in Russland eingeführte Maximaldose von 1,0 würde man darum in folgender Weise in Monatsmaximaldosen umwandeln können:

im	Juli	und	August	Maximaldosis	1,0!
„	Sept.	„	Oct.	„	2,0!
„	Nov.	„	Dec.	„	4,0!
„	Jan.	„	Febr.	„	8,0!
„	März	„	April	„	12,0!
„	Mai	„	Juni	„	unendlich.

Selbstverständlich gilt alles dies nur, falls der Apotheker wirklich Mutterkorn von der letzten Ernte vorräthig hat. Da aber die chemischen Kriterien für die Erkennung eines frischen Mutterkorns schon vom vierten Monat ab nach Prof. Kobert sehr trügerisch sind, so dürften die Apotheker (z. B. Deutschlands), welche nicht selbst ihr Mutterkorn zu sammeln in der Lage sind, wohl oft genug vom Lieferanten Mutterkorn kaufen, welches nur zur Hälfte frisch, zur Hälfte aber mit vorjährigem gemischt ist. Für solches würden sich die Maximaldosen natürlich noch höher stellen.

Aus den Versuchen 5, 7, 11 und 14—25 können wir mit Sicherheit schliessen, dass das Mutterkorn am besten und intensivsten dann wirkt, wenn es frisch vom Felde, noch bevor der Roggen geschnitten ist, gesammelt wird und da genügen uns schon verhältnissmässig minimale Dosen, um sehr deutliche Vergiftungssymptome hervorzurufen. Es ist noch hinzuzufügen, dass diese Symptome schon nach etwa 6 Stunden sich auszubilden beginnen und dass das Thier nach Aussetzung der Mutterkornfütterung sich nicht früher als nach 5—6 Tagen zu erholen beginnt. Somit müssen wir uns den Ausführungen von Lazarski [205] anschliessen, welcher zuerst betont hat, dass das Mutterkorn vor der Reife des Roggens zu sammeln ist, und müssen betonen, dass das Mutterkorn, welches der Grosshandel auf den Weltmarkt bringt, schon zum grössten Theil entwerthet ist, da dieser Zeitpunkt meist erst in den November oder December fällt, d. h. 4 bis 6 Monate nach der Akme der Wirksamkeit des Secale cornutum.

Man wende mir nicht ein, dass mich die Erfahrung von zahllosen Aerzten ja sofort widerlegen könne. Diese Erfahrung ist eine mit so vielen Variabeln rechnende, dass ich ihr den Werth eines wissenschaftlichen Experimentes nur bei sehr erfahrenen kritischen Geburtshelfern von Fach zuerkennen kann; von diesen aber vertraut auch nur noch der kleinste Theil das ganze Jahr hindurch blind auf das Mutterkorn. Die meisten sind sehr misstrauisch dagegen und wenden es nur an, wo sie nichts Besseres haben. Den Einwand, dass ein Mutterkorn per os verabfolgt wohl beim Menschen arzneilich wirken, beim Thier aber nicht toxisch sich zu erweisen brauche, kann ich nicht gelten lassen, denn ein Arzneimittel, welches in sehr grossen Dosen auf keins der üblichen Versuchsthiere wirkte, giebt es bis jetzt noch nicht. Immer vielmehr hat sich herausgestellt, dass arzneilich wirkende Substanzen in grösseren Dosen giftig für Menschen und Thiere sind. Ich lasse bei dieser Betrachtung das unter die Haut gespritzte Ergotin hier ausser Betracht, da ich es weiter unten zu besprechen haben werde.

Um den Unterschied der Wirkung des Mutterkorns in verschiedenen Monaten nochmals recht klar zu machen, möchte ich, ehe ich weiter gehe, noch diejenigen meiner Versuche recapituliren, welche im November begannen. Hier wurde also das Mutterkorn 4 Monate nach der Ernte verfüttert. Um nun Vergiftungssymptome hervorzurufen, mussten wir schon viel grössere Dosen anwenden als gleich nach oder gar vor der Ernte, und zwar bekamen wir bei Versuch 14 nach Fütterung mit 15,0 Sec. corn. nicht einmal Initialsymptome der Vergiftung (Verfärbung des Kammes und der Bartlappen) zu sehen, sondern erst bei viel höheren Dosen, die aber dann zum Tode führten, wenn die Fütterungen mit Secale rasch aufeinander folgten. Noch anders verhält es sich aber mit Sec. corn., welches etwa 6—8 Monate alt war. Hier genügten 30 g schon nicht mehr, um den Tod eines Hahnes hervorzurufen, sondern erst nach Eingabe von 60—70 g gelang es, ein Thier zu Tode zu bringen. Dabei sei noch bemerkt, dass die Symptome erst nach Eingabe von fast mehr als der Hälfte der letalen Dosis zum Vorschein kamen.

Was endlich das Sec. corn., das erst später als 8 Monate nach der Ernte verfüttert wurde, anbetrifft, so müssen wir auf Grund der Versuche uns dahin aussprechen, dass diese Präparate absolut **keine Wirkung mehr haben,** und zwar selbst dann nicht, wenn, wie in Versuch 22 und 23, das aus Afrika stammende Dissmutterkorn verwandt wird, welches nach französischen Berichten besonders activ sein soll und sich dadurch von dem europäischen unterscheidet, dass es die doppelte Extractmenge liefert. — Mit diesen Präparaten experimentirten wir mehr als 12 Monate nach der Ernte und bekamen absolut keine Vergiftungserscheinungen. Wir konnten aber auch keine Vergiftungssymptome bei Hähnen mit europäischem Roggen-Mutterkorn hervorrufen, welches wir 8—9 Monate nach der Ernte gebrauchten. Ich erinnere hier nur an die Versuche 20 und 21, wo die Thiere auf einmal je 15 g vertragen haben und keine Spur von Vergiftungssymptomen zeigten, und zwar auch dann nicht, als sie binnen 4 Tagen 30 g erhalten hatten. Ebenso erwies sich das aus England stammende Rohrmutterkorn als zur Versuchszeit bereits

ganz unwirksam. Dieses sind Schlussfolgerungen, die auf Grund der Experimente an Hähnen zu ziehen sind.

Sehen wir uns nun den an einem Ferkel gemachten Versuch 10 an. Erst nach Darreichung von 250 g (6—7 Monate nach der Ernte) begannen bei dem nur einen Monat alten Thiere die Vergiftungssymptome sich auszubilden und nach 6 Tagen verschwanden dieselben schon wieder.

Eine noch wichtigere und vollständige Bestätigung für die von uns ausgesprochene Negirung der Wirkungen des einige Monate alt gewordenen Mutterkorns liefern uns die Versuche an Böcken (Versuch 25 und 30). In dem einen Falle verfütterten wir mehr als 6,5 kg, in dem anderen 4 kg, wobei die Einzeldosen bis 300 g ausmachten. Und doch konnten wir dadurch nicht einmal die Initialsymptome der Mutterkornvergiftung hervorrufen. Dieses Experiment bezog sich auf ein Sec. corn., welches 4—12 Monate nach der Ernte verfüttert wurde. — Auf Grund aller dieser Versuche muss ich durchaus mich der Behauptung anschliessen, welche Prof. Kobert schon vor mehreren Jahren ausgesprochen hat, nämlich, dass wir das Sec. corn. für gewisse Monate des Jahres überhaupt aus dem Arzneischatz streichen müssen, das heisst, dass wir vom März ab dieses Präparat vernünftiger Weise **nicht verordnen können**, da es zu dieser Zeit eines der unzuverlässigsten Mittel bildet. Die Wirkung von November bis März ist eine schon zweifelhafte; sichere Wirkung ist nur von dem Sec. corn. der letzten Ernte zu erwarten, wenn wir es in den Monaten Juli bis November gebrauchen, und auch da ist anzugeben, dass das Präparat am intensivsten im Juli und August wirkt, während im September und October die Wirkung bereits abgeschwächt ist.

Dieser Satz ergiebt sich nicht nur aus den Versuchen an Thieren, sondern auch aus der Betrachtung der Monate, in welche die Mutterkornepidemien fallen, die leider noch bis in die neueste Zeit in Russland herrschen und Hunderte von Menschen zum Tode führen und eine noch grössere Anzahl für ihr ganzes späteres Leben unglücklich machen. Diese Epidemien beginnen und sind am grausamsten im Juli und August, und zwar in den Jahren, wo im vorhergehenden eine schlechte Ernte in dieser Gegend war. Das Volk ist dann nämlich gezwungen, den frisch geschnittenen Roggen des neuen Jahres sofort zu Mehl und zu Brot zu verarbeiten, da es unter solchen Umständen um diese Zeit keinen Vorrath von Roggen der vergangenen Ernte mehr hat.

Aus diesen Gründen wage ich hier — und ich glaube mit voller Berechtigung — zu äussern, dass wir in Russland in den jetzt hungernden Gouvernements ohne Zweifel im Juli und August des Jahres 1892 Mutterkornepidemien erwarten müssen und wir wollen hoffen, dass diesen vorgebeugt wird mit Hülfe von Massregeln, über die sich ausführlich auszusprechen hier nicht der passende Ort ist. Wohl aber beabsichtige ich, meine Gedanken darüber nächstens an anderer Stelle zu veröffentlichen.

Was nun die weiteren Präparate des Mutterkorns betrifft, die wir bei unseren Versuchen angewandt haben, so können wir uns

hier viel kürzer fassen. Die Präparate: Pulv. Sec. corn. spir. vini extract., Sclerotinsäure, sowie Ergotinum Bonjean (Pharm. Germ. III) haben, obwohl sie die Gesammtmenge der Sclerotinsäure resp. Ergotinsäure des Mutterkorns in unzersetzter Form enthalten, bei Darreichung per os absolut keine Wirkung auf den thierischen Organismus. Meine Versuche (3, 10 und 28) mit der Sclerotinsäure und Pulv. Sec. spir. vini extract. bestätigen vollständig diejenigen, welche von Prof. Kobert mit diesen Präparaten angestellt wurden, und ich schliesse mich daher vollkommen der Meinung Kobert's an, die er in seinen Publicationen sich schon zu wiederholten Malen dahin ausgesprochen hat, dass bei innerlicher Darreichung von den genannten Präparaten nicht die geringste Heilwirkung zu erwarten ist, obwohl Hunderte von Aerzten fest daran glauben und selbst einige erfahrene Kliniker für die genannte Verwendung derselben eintreten. Chemisch besteht die Sclerotinsäure nach Prof. Kobert aus einem Gemische von sehr wenig Ergotinsäure und recht viel Kohlehydrat (siehe oben S. 18). Bei subcutaner Verwendung wirkt der Ergotinsäureantheil nach Kobert lähmend auf Gehirn und Rückenmark und setzt dadurch den Blutdruck herab. Die Sclerotinsäure subcutan anzuwenden hat nach Prof. Kobert denselben Sinn, als wenn man Ergotinsäure mit der zehnfachen Menge Gummiarabicum gemischt unter die Haut spritzen wollte. Noch viel absprechender ist natürlich Prof. Kobert's Ansicht über die Subcutanverwendung der meisten Ergotine und wässrigen Mutterkornextracte, deren Anwendung etwa den Sinn hat, als wenn man Ergotinsäure mit der zehnfachen Menge Gummiarabicum und einer ganz enormen Menge saurer unorganischer Salze und sehr viel Bacterien vermischt einem Patienten unter die Haut spritzen wollte. Nichtsdestoweniger kann man Publicationen lesen, in welchen achtbare Männer behaupten, dass sie Hunderte solcher Ergotininjectionen unter die Haut ausgeführt hätten, ohne je erhebliche Schmerzen oder entzündliche Reactionserscheinungen zu sehen. Die wissenschaftliche Pharmakotherapie hat die Pflicht, solche Angaben als unrichtig hinzustellen. Da wo solche Ergotininjectionen in die Wandungen des myomatös vergrösserten Uterus dutzendweis gemacht werden, entstehen natürlich durch den enormen localen Reiz Contractionen des Organs sowie Entzündungsherde mit nachfolgender Schwielenbildung; aber zu bedauern sind die unglücklichen Frauen, denen solche Kuren zugemuthet werden, im höchsten Grade. Wo nach solchen Ergotininjectionen unter die Haut specifische Mutterkornwirkungen auf die Blutgefässe oder den Uterus eintreten, da werden dieselben nicht der Sclerotinsäure oder Ergotinsäure verdankt, sondern äusserst geringen Spuren von Cornutin, welche in frisch dargestellten Mutterkornextracten manchmal enthalten sind. Niemals aber betragen deren Mengen mehr als 1 % der festen Stoffe des Extracts, so dass es natürlich viel rationeller wäre, die übrigen 99 % gleich von vornherein wegzulassen, namentlich da sie die Zersetzlichkeit des schon an sich sehr empfindlichen Cornutins noch erhöhen. Was die per os verabfolgte Ergotinsäure und deren unreine Präparate (Sclerotinsäure, Ergotin, Pulv. Sec. corn. spir. vini extr. etc.) anlangt, so wirken sie im Gegensatz zu den subcutan verabfolgten gar nicht. Dies erklärt Kobert folgendermassen: „Entweder zerlegt sich die Ergotinsäure im Darmcanale, oder ihre Resorption ist

eine so langsame, dass die Giftwirkung derselben nicht zu Stande kommen kann." Dieser Ansicht schliesse auch ich mich auf Grund meiner Versuche an.

Die einzig wirksamen der von mir untersuchten Präparate sind das Extractum cornutino-sphacelinicum sowie die reine und die rohe Sphacelinsäure. Von diesen Präparaten wirkt am intensivsten und behält seine Wirksamkeit noch lange nach der Ernte die rohe Sphacelinsäure, während das Extract. corn.-sphacel. sich am schnellsten zersetzt und daher am schwächsten von allen dreien wirkt. Immerhin übertrifft es an Haltbarkeit und Wirksamkeit doch noch das Mutterkorn, da es noch 4—8 Monate nach der Ernte Vergiftungssymptome ja Tod der Thiere hervorzurufen im Stande war. — Intensiver als dieses Präparat wirkt die von Gehe nach Kobert's Vorschrift dargestellte reine Sphacelinsäure. Dieselbe wirkt am stärksten 4 bis 6 Monate nach der Ernte. 8—12 Monate nach der Ernte wirkt sie noch ebenfalls. Um aber dieselben eclatanten Vergiftungssymptome hervorzurufen, die wir schon 4 Monate nach der Ernte mit minimalen Dosen (1 g) bekommen, müssen wir, wie Versuche 30—33 zeigen, 8 Monate nach der Ernte schon grössere (4—7 g) anwenden.

Es erübrigt jetzt noch, die von mir erzielten Symptome nach den Thiergattungen summarisch aufzuführen. Wie aus den Protokollen zu ersehen ist, ist es mir gelungen, auch in dieser Beziehung dieselben Resultate wie Kobert zu erzielen.

A. Bei den Hähnen.

1) Die häufigste Erscheinung bestand in zuerst Dunkelviolett-, dann Schwarzwerden des Kammes und auch der Bartlappen. Dieses Bild verschwand sehr oft und, wenn die Darreichung des Giftes fortdauerte, so blieben die Kammspitzen schwarz und trockneten ein. Der ganze Vorgang ist somit als wahre Gangrän zu bezeichnen.

Charakteristisch für die Erkrankung des Kammes und in vielen Fällen auch der Bartlappen ist die Bildung von Thromben, in denen dann sehr oft hyaline Massen sich vorfanden und zugleich hyaline Degeneration der Gefässwandung.

Dieser Vorgang trat ausser am Kamm und den Bartlappen, wie wir auch in manchen Fällen sahen, an der Zungenspitze auf. In einigen Fällen kam es sogar zur Abstossung von Stücken der Zunge. Dieser Theil war aber nicht schwarz gefärbt, sondern weisslich.

2) Bald nach dem Schwarzwerden des Kammes und Bartes trat Appetitlosigkeit auf. Die Thiere sassen wie narkotisirt da, sie konnten gar nicht stehen und, beim Versuche zu gehen, fielen sie um. Dieser Zustand dauerte manchmal ein paar Tage. Darauf folgte Erbrechen, bisweilen auch Speichelfluss und endlich trat der Tod, vielleicht durch Hineingerathen fremder Massen in den Kehlkopf, unter Erstickung ein.

3) Wie die meisten Sectionen ergaben, fand sich hochgradiger folliculärer Catarrh der Mucosa des unteren Endes des Oesophagus, des Kropfes und des Mageneinganges. Im Kropfe kam es ausserdem zur Bildung von sehr charakteristischen zahlreichen nekrotischen Geschwüren.

4) Im Darm fanden sich öfters zahllose kleine Blutextravasate in das Gewebe der Schleimhaut hinein.

5) In der Leber waren die interlobulären Gefässe verbreitert und stark gefüllt und in denselben, sowie manchmal auch ausserhalb dieser bildeten sich eigenthümliche, vielleicht als Amyloid zu deutende Klumpen, die von keiner der angewandten Tinctionsflüssigkeiten angegriffen wurden und mit Jod-Jodkaliumlösung die charakteristische braune Färbung aufwiesen.

B. Bei Ferkeln.

Was die Ferkel betrifft, so kann man auf Grund der angeführten Protokolle schliessen, dass von Einwirkung des Secale und der genannten Präparate folgende Erscheinungen aufgetreten sind:

1) Eine Verfärbung der Ohrmuscheln, die anfangs dunkelblau und nachher schwarz werden.

2) Die schwarzverfärbten Stellen trocknen ein und beim Abschneiden der eingetrockneten Stellen erscheint nicht einmal ein Tropfen Blut, oder es fielen, wie auch vorgekommen ist (Versuch 12), die eingetrockneten Stellen von selbst ab.

Dieser Vorgang ist ebenso wie bei den Hähnen als Gangrän zu betrachten.

3) Die von Kobert, wie auch von vielen Anderen, bei Schweinen gesehene Ataxie und Parese habe ich nicht wahrnehmen können.

C. Bei Schafen.

Hier konnte nur eine starke Abmagerung und eine Art Melancholie (Stupidität) des Thieres erzeugt werden.

Hinsichtlich des von Kobert entdeckten Cornutins haben meine Versuche natürlich keine weiteren Resultate ergeben, da ich mich ja speciell mit dieser Substanz gar nicht beschäftigt habe. Es war dies aber auch nicht nöthig, da die Wirkungen derselben durch die Veröffentlichungen von Erhard [107], Lewitzky [210] und Thomson [336] genügend geklärt sind und da von bekannten Klinikern, z. B. Prof. Küstner, gestützt auf mehrjährige Erfahrung, für die Verwendung dieses Präparates warm eintritt. Auch Prof. Runge [295] erwähnt es anerkennend. Nur soviel kann ich aus meinen Versuchen auch in Bezug auf Cornutin schliessen, dass diejenigen Präparate, welche bei mir sich als unwirksam erwiesen, wohl ebensowenig Sphacelinsäure als Cornutin enthielten. Beim Extractum cornutino-sphacelinicum, welches anfänglich die Gesammtmenge des Cornutins enthält, tritt schon nach wenigen Tagen eine Zersetzung des Cornutins ein, während die Zersetzung der Sphacelinsäure Monate in Anspruch nimmt.

Die Mutterkornfrage ist schon häufig und mit Recht als die dunkelste der Pharmakologie bezeichnet worden. Ich habe mich bemüht, das Dunkel derselben etwas weiter zu lichten, als es Prof. Kobert durch Entdeckung der Sphacelinsäure und des Cornutins und durch Untersuchung der Wirkung dieser beiden Substanzen sowie der der Ergotinsäure gethan hat. Wenn ich nur etwas mehr Licht geschafft habe, so bin ich für die Mühen einer vierjährigen Arbeit reichlich belohnt.

V. Alphabetisches Verzeichniss der in den letzten 25 Jahren erschienenen Arbeiten über Mutterkorn.

Vorbemerkung.

S. J. = Schmidt's Jahrbücher der in- und ausländischen gesammten Medicin. Die Bandnummern sind fett gedruckt.
V. H. = Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte auf dem Gebiete der gesammten Medicin. Herausg. von Virchow und Hirsch.

A.

1. Achscharumow, D., Ergotismus. — Zusammengestellt auf Befehl der Landschaftsbehörde des Gouv. Poltawa. Beilage zu Nr. 10 des „Semski Obsor". Poltawa 1883. Russisch. Ref.: Grünfeld, Historische Studien aus dem pharmakologischen Institute der Kais. Universität Dorpat. Hsgb. von Prof. Kobert, Bd. **1,** 1889, p. 51. Halle, Tausch & Grosse.

2. Adler, H. Lewis, Normal Liquid Ergot in Enuresis. — Medical Age, 1890, p. 57.

3. Andeer, J., Das Resorcin als Gegengift für die Raphanie. — Aerztl. Int.-Bl., München 1885, XXXII, 203.

4. van Andel, Ueber die Behandlung der akuten Manie. — Nederl. Tijdschr. v. Geneesk, X, 2. Afd., 2. Aflev., p. 213, 1874. Anwendung von Ergotin-Injectionen. Ref.: S. J., 1875, **165,** 59.

5. Anrep, W. K., Ueber die physiologische Wirkung einiger Ptomaïne. — Wratsch 1883, Nr. 28 u. 29. Russisch.

6. Anstie, On the use of ergot in the haemoptysis of phthisis. Practitioner. Febr. March. June., p. 65, 222, 273. — Ref.: V. H., 1873, I, 388.

7. Arnoldow, A., Ueber die Anwendung des Mutterkornextracts bei Delirium tremens. Russisch. — Wratsch 1882, Nr. 37, p. 623.

8. Assotsky, Ueber die Wirkung des Mutterkorns auf die Quantität und Bestandtheile der Milch. — Inaug.-Diss. S. Petersburg 1870. Russisch. Ref.: Grünfeld, Historische Studien aus dem pharmakologischen Institute der Kais. Universität Dorpat. Hsgb. von Prof. Kobert, Bd. **1,** 1889, p. 54. Halle a. S., Tausch & Grosse.

9. Atlee, Washington L., On the treatment of enlarged prostate. — Philad. med. and surg. reporter. May 18. (Read before the Philad. county med. soc. Jan. 23.) Anwendung von Ergotin gegen die senile Prostatahypertrophie. Ref.: V. H., 1878, II, 242.

10. Atthill, Lombe, On the action of certain drugs o the utero-ovarian system. — Dubl. Journ. of med. Science Dec. 1, p. 457, 1888. Ref.: S. J., 1889, **229,** 145.

11. Aufrecht, Zur subcutanen Anwendung des Ergotin. — Therapeutische Monatsh., 1891, Mai.

12. Aulde, J., The pharmacology of ergot. — N.-York M. J., 1890, LII, 347—350.

B.

13. Bailly, M., Ergot, ergotine. Action physiologique et propriétés therapeutiques. — Bull. gen. de thérap. Mai 30, Juin 15, 30, p. 433, 481, 529, 1870.

14. Ballard, D. J., Normal Liquid Ergot in Uterin Hemorrhages. — Medical Age, 1886, p. 369.

15. Barr, James, Notes of cases of diabetes mellitus, showing the effects of diet and various therapeutic agents on the amount of sugar excreted. — Glasgow med. Journ. IX, 2. April 1877, p. 166. Ergotinanwendung. Ref.: S. J., 1888, **188,** 302.

16. Bassett, John, Mutterkorn bei Abortus. — Brit. med. Journ. Oct. 5, 1872. Ref.: S. J., 1872, **156,** 299.

17. Battson, O. A., Ueber die Wirkung des Secale und des Tampon bei den Blutungen Schwangerer und Gebärender. — Philad. med. and surg. Reporter XXIII, 5. July 1870. Ref.: S. J., 1872, **153,** 174.

18. Bauer, Ueber Purpura und die Anwendung des Secale cornutum dagegen. — Deutsch. Klin. 35. 1868. Ref.: S. J., 1869, **141,** 34—35. V. H., 1868, II, 275.

19. Bbonavia, E., Normal Liquid Ergot in Haemoptysis, Epistaxis and Hiccough. — London Lancet, August, 15, 1885; Medical Age, p. 404, 1885.

20. Beck, Snow, T., Ueber Gebärmutterblutungen nach der Entbindung

mit besonderer Berücksichtigung der Quelle und Ursache der Blutungen. — Obstetr. Transact. I, p. 561, 637, 712; Dec. 1873; Jan., March. 1874. Ref.: S. J., 1875, **168**, 263.

21. Bellamy, On a case of carotide aneurisma treated by digital compression and subcutaneous injection of Ergotin. — Lancet, Apr. 2, p. 535. Ref.: V. H., 1881, II, 303.

22. Belzung, Ernest F., Recherches sur l'ergot du seigle. — Par., 1889, 30 p., 4°, Nr. 3. [École de pharmacie.]

23. Bénard, Paul, De l'action hémostatique des Injections sous-coutanées d'ergotine. — Par., 1879, 160 p., 4°, Nr. 249.

24. Bengelsdorf, Ueber hypodermatische Injection von Ergotin bei Uterusfibromen. — Berl. klin. Wochenschr. Nr. 2. Ref.: V. H., 1874, II, 765.

25. Benicke, F., Ueber die Anwendung des Mutterkorns in der Geburtshülfe. — Zeitschr. f. Geburtshülfe und Gynäkologie, III, 1878, S. 173.

26. Bently, W. H., Three cases of Diabetes. — Philad. med. and surg. Reporter, XLI, 17; Oct. p. 371, 1879. Ergotinanwendung, Ref.: S. J., 1880, **188**, 307.

27. Berg, Extractum Secalis cornuti oder Ergotin. — Jahresbericht der Gesellschaft f. Vet.- und Heilk. in Dresden, Leipzig, 1879, 57–59.

28. Bericht des k. k. Krankenhauses Wieden vom Solar-Jahre 1877. Im Auftrage des hohen Ministeriums veröffentlicht durch die Direction des Krankenhauses. Wien 1878. Verlag des k. k. Krankenhauses Wieden. 8°, 440 p. mit 2 Tabellen. Ein Fall von Angioma cavernosum durch subcutane Injection von Ergotin nach v. Langenbeck geheilt. — Ibidem. Ergotininjection nach v. Langenbeck bei Fibroma uteri. Ref.: S. J., 1880, **186**, 93, 95.

29. Bernays, 6 Fälle von intrauterinen Tumoren. — The weekly med. review. Chicago, 3. May, p. 347, 1884. Darunter: Völlige Rückbildung eines cavernösen Myoms durch Ergotininjectionen per vaginam in die Substanz selber. Ref.: V. H., 1884, II, 622.

30. Blincoe, A. G., On the dangers of ergot as an oxytocic. — Louisville M. News, 1879, VII, 308–310.

31. Blumberg, Theodor, Ein Beitrag zur Kenntniss der Mutterkorn-Alkaloide. — Mag.-Diss. Dorpat, 1878.

32. Bonjean, Bull. de l'Acad. XXXV, p. 282, Déc. 1870. — Gegen Dysenterie Ergotin empfohlen. Ref.: S. J., 1874, **161**, 25.

33. Bordier, A., Sphygmographische Beobachtungen nach Verabreichung verschiedener Arzneimittel (Opium, Digitalis, Schwefel, Chinin, Belladonna, Arsenige Säure, Ergotin). — Bull. de Thérap. LXXIV. p. 105. Fevr. 15, 1868. Ref.: S. J., 1869, **142**, 281.

34. Boreischa, Ueber das Verhältniss des Mutterkorns zum Gefässsystem und dem Uterus. — Inaug.-Diss. Moscau 1876. Russisch.

35. Bousquet, F., Note sur l'ergot d'avoine et son emploi en obstétrique. Marseille méd., 1887, XXIV, 661—663. — Bull. et mém. Soc. obst. et gynéc. de Par., 1888, IV, 7—9.

36. Bouwens (Alost), De l'iode et de l'ergotine d'Yvon, dans le goître, et surtout de l'injection parenchymateuse de ces substances. — Mém. de l'Acad. de méd. de Belgique, 1884, Nr. 2, p. 262. V. H., 1885, I, 435.

37. Brieger, L., Die Quelle des Trimethylamins im Mutterkorn. — Zeitschr. für physiol. Chemie. Strassburg, 1886—87, XI, 184.

38. Briesemann, C., Mikroskopische Untersuchung über die Wirkung des Digitalin, Veratrin und Ergotin auf die Circulation. — Inaug.-Diss. Rostock 1869, 8°, 40 pp. Ref.: S. J., 1872, **153**, 29.

39. Brown, Dyce, Ueber den Gebrauch des Mutterkorns bei ungenügender Wehenthätigkeit. — Med. Times and Gaz. Nov. 4, 1865. Ref.: S. J., 1866, **129**, 65.

40. Brownfield, J. H., The use of ergot. — Tr. M. Soc. W. Virg. Wheeling, 1886, 295—299.

41. Brunton, John, Hypertrophie der Gebärmutter in Folge von Fibroiden geheilt durch Secale cornutum. — Transactions of the Obstetrical Society of London. Vol. XIII, for the year 1871. London 1872. Ref.: S. J., 1872, **154**, 298.

42. Buchheim, R., Ueber den wirksamen Bestandtheil des Mutterkorns. — Arch. für exper. Pathol. und Pharmakol., III, H. 1, p. 1. Ref.: V. H., 1874, I, 485.

43. Buchheim, R., Zur Verständigung über den wirksamen Bestandtheil des Mutterkorns. — Berl. klin. Wochenschrift 1875, 22, p. 309.

44. Bulkley, L. Duncan, On the use of ergot in the treatment of purpura. — Practitioner, Nov., p. 323. Ref.: V. H., 1876, I, 429.

45. Bumm, E., Zur Technik der Ergotininjectionen. — Centralbl. f. Gynäk.

Leipzig 1887, XI, 441—44. Ref.: V. H., 1887, II, 725.

46. Bumm, E., Zur Technik der Ergotininjectionen. II. — Centralbl. f. Gyn. Leipzig 1888, XII, 353. Ref.: V. H., 1888, I, 685.

C.

47. Cannon, Geo H., Therapeutic properties of normal liquid ergot. — Therapeutic Gazette, 1880, p. 94.

48. Carleton, Will, Ergot in midwifery practice. — Med. Press. and Circ. Sept. 10, p. 228, 1873.

49. Casey, W. M., Liquid Ergot, Normal, in Venereal Diseases. — Medical Age, 1886, p. 413.

50. Castelli, C., L'ergot du seigle, ses indications et contre-indications obstétricales. — Montpel. 1884, 40 pp., 4°, Nr. 11.

51. Catiano, Ludwig, Ueber die subcutane Anwendung des Ergotin. — Inaug.-Diss. Berlin 1873. Ref.: V. H., 1873, I, 388.

52. Catillon, De la préparation de l'extrait de seigle ergoté dit ergotine de Bonjean. — Journ. de thérap. 6, p. 206. Ref.: V. H., 1880, I, 465.

53. Chaboux, Ergotisme. — Bull. Soc. de méd. de Rouen (1889), 1890, 2. s., III, 23—25.

54. Chahbazain, C., Ueber die Behandlung d. Nachgeburtsblutung durch subcutane Injectionen von Ergotinin. — Transactions of the obstetrical Society of London. Vol. XXIV. for year 1882. London 1883. Ref.: S. J., 1883, **200**, 218.

55. Christian, E. P., A statistical examination as to the use of ergot in parturition, with reference to its production of foetal deaths and other accidents. — Med. Age, Detroit, 1888, VI, 553—556. Physician and Surg., Ann. Arbor Mich. 1889, XI, 49—57.

56. Christian, Des injections souscutanées d'ergotinine dans le traitement des attaques epileptiformes et apoplectiformes de la paralysie générale et dans les affections chroniques du cerveau. — Ann. méd.-psych. XI, p. 119. Ref.: V. H., 1890, II, p. 66.

57. Christmann, Secale cornutum gegen Schweiss. — Württemb. Corr.-Bl. XXXIX, 20, 1869. Ref.: S. J., 1870, **145**, 273.

58. Chrobak, Ueber die hypodermatische Anwendung des Ergotins bei Uterusfibroiden. — Arch. f. Gyn. VII, 2, p. 293. Ref.: V. H., 1874, II, 765.

59. Clarke, Francis, E., A few remarks on the hypodermic exhibition of ergotin. — Med. Press. and Circ. Jan. 28, p. 65. Ref.: V. H., 1874, I, 487.

60. Coghill, Sinclair, The hypodermic treatement of bronchocele by Ergotine. — The Lancet, Dec. 22. Ref.: V. H., 1877, II, 400.

61. Compton, J. W., The therapeutic value of ergot. — Detroit Lancet, 1879, u. s. 11, 163—68. Also, Reprint.

62. Compton, J. W., Precautions requisite in the administration of ergot. — Detroit, 1879, G. S. Davis, 7 p. 8°. [Repr. from: Detroit Lancet, 1879.]

63. Corradi, Alfonso, Dell'ostetrica in Italia della metà dello scorso secolofino al presente. — Commentario: Parte I. e II. Bologna 1874—75. Gamberini e Parmeggiani. Dynamische Störungen: U. A. das Mutterkorn. Ref.: S. J., 1877, **175**, 211.

64. Da Costa, J. M., Ueber die Behandlung der Nachtschweisse bei Phthisikern. — Philad. med. News and Abstract. XXXIX, 8, 1881. Anwendung von Ergotin. Ref.: S. J., 1881, **193**, 64.

65. Cotton, E., Sur la préparation de l'ergotine. — Lyon méd. 19, p. 49. Ref.: V. H., 1878, I, 411.

66. Courel y Armesto, L., Ergotismo gangrenoso de la pierna derecha; amputation del muslo por el terico inferior; curacion. — Rev. de med. y cirug. pract., Madrid 1888, XXII, 113—120.

67. Curl, T. M., Therapeutic properties of normal liquid ergot. — Therapeutic Gazette, 1880, p. 314.

68. Craig, Harvey, J., Liquid Ergot, Normal, in Venereal Diseases. — Medical Age, August 10, 1886, p. 341.

69. Crockett, R., On the subcutaneous injections of ergotine. — Amer. Journ. of med. Sc. July. Ref.: V. H., 1876, I, 429.

70. Curran, J. J., Normal Liquid Ergot in Dysentery. — Medical Press and Circular (Medical Age, 1886, p. 399).

71. Cuthill, J., On the therapeutic action of the Secale cornutum. — Tr. Edinb. Obst. Soc., 1878, p. 320—24.

D.

72. Dabney, W. C., The topical uses of ergot. — Am. J. M. Sc. Philad., 1879, n. s. LXXVIII, 101—105.

73. Davidson, Vergiftung mit Mutterkorn. — The London med. record. p. 99. Friedreichs Bl. p. 455. Ref.: V. H., 1883, I, 528.

74. Davis, C. W., Normal Liquid Ergot in Prolapsus Ani. — Therapeutic Gazette, 1880, p. 154.

75. Debierre, Sur l'action physiologique et toxique de l'ergotine à propos d'un empoisennement par l'ergotine Bonjean. — Bull. gén. de therap., Janv. 30, p. 52. Ref.: V. H., 1884, I, 389.

76. Deemer, J. T., Ergot in obstetric practice. — Med. Rec., N.-Y. 1888, XXXIV, 750.

77. Dehenne, A., Note sur l'emploi des injections sous-coutanées d'ergotinine chez les diabétiques et les albuminuriques. — Union méd., Paris 1886, 3, S. XLI, 529—533. Ref.: V. H., 1886, I, 398.

78. Dehnham, John, Ueber Mutterkorn in gynäkologisch-obstetricischer Beziehung. — Dubl. Journ. LV., p. 336 (3 Ser. IV), April 1872. Ref.: S. J., 1873, **159**, 47. V. H., 1872, II, 662.

79. Dewar, John, On the physiological and therapeutical action of ergot. — Practitioner, May, p. 356. Ref.: V. H., 1883, I, 423.

80. Dick, Ueber den Werth des Secale cornutum und des Ergotin für die geburtshülfliche Praxis. — Inaug.-Diss. 1878.

81. Dick, Zur Anwendung des Secale cornutum und Ergotin in der Geburtshülfe. — Corr.-Bl. f. Schweiz. Aerzte. Basel 1879, IX, 200—203.

82. Dick, Bericht über sieben Fälle von Laporatomie. — Corr.-Bl. f. Schweiz. Aerzte 1884, Nr. 17 (u. A.: Castration bei Fibromen: das eine Fibrom gar nicht gefunden, das andere nicht exstirpirbar; dann Ergotinbehandlung, unter deren Einfluss der Tumor fast ganz verschwunden). Ref.: V. H., 1884, II, 622.

83. Diez, Versuche über die Wirkungen des Mutterkorns. — Tübingen 1882.

84. Dobell, Treatement of haemoptysis by ergot of rye. — Brit. med. Journ., June 27. Ref.: V. H., 1868, II, 90.

85. Dolan, Thomas, M., Ueber die Frauenmilch und Einfluss von Medicamenten auf die Säugende und den Säugling. — Practitioner XXVI, p. 85, 165, 251, 330. Febr. bis Mai. XXVII, p. 120, 161. Aug., Sept. Prüfung mit Ergotin. Ref.: S. J., 1882, **195**, 51.

86. Dornseifer, Johannes, Untersuchungen über Ergotinininjectionen [Würzburg]. — Lippstadt, 1888, E. Hegener, 28 p., 8°.

87. Dowodszikow, Wirkung des Mutterkorns auf die bei Malaria vergrösserte Milz. Russisch. — Wratsch 1880. Nr. 14, p. 229—30.

88. Dragendorff und Podwyssotzki, Ueber einige chemische Bestandtheile des Mutterkorns. — Sitz.-Ber. d. Dorpater Naturf.-Gesellsch. 1877, Bd. 4, p. 199.

89. Dragendorff und Podwyssotzki, Ueber die Bestandtheile des Mutterkorns. — Sitz.-Ber. der Dorpater Naturf.-Gesellsch. 1877, Bd. 4, p. 392, und Arch. f. exper. Path. und Pharm., Bd. 6, 153.

90. Draper, Frank, W., The physiological an therapeutic relationships of ergot of rye. — Boston, med. and surg. Journ. III, 18, 19, 20, p. 309, 337, 357. (Gute Zusammenstellung bekannter Thatsachen über Wirkung und Anwendung des Mutterkorns.) V. H., 1869, I, 351.

91. Drasche, Ueber die Anwendung u. Wirkung subcutaner Ergotininjectionen bei Blutungen. — Wien. med. Wochenschr. Nr. 38, 40. Ref.: V. H., 1872, I, 279.

92. Drasche, Bericht der k. k. Krankenanstalt Rudolph-Stiftung in Wien. — Vom Jahre 1868. Wien 1869. Anwendung des Extr. Sec. corn. bei Lungenblutungen. — Ref.: S. J., 1872, **153**, 108.

93. Driver, Zur subcutanen Anwendung des Ergotin. — Therap. Monatshefte, 1891, Nr. 9.

94. Duboué, De quelques aperçus de thérapeutique générale à propos d'un traitement nouveau de la fièvre typhoïde par l'emploi du seigle ergoté. — Gaz. méd. de Paris Nr. 38, p. 465. Ref.: V. H., 1876, II, 41.

95. Duboué, Traitement de la fièvre typhoïde par l'ergot de seigle. — Bull. de l'acad. de méd. Nr. 36. Ref.: V. H., 1882, I, 27.

96. Duncan, Mattews, J., Klinische Vorträge über Frauenkrankheiten. — Autorisirte deutsche Ausgabe von Dr. Engelmann. Berlin 1880. Aug. Hirschwald. XIV. Myom der Gebärmutter. Anwendung der Ergotininjectionen. Ref.: S. J., 1880, **187**, 112.

97. Dunmire, G. B., The deally spur (Secale cornutum) in labor. — Tr. M. S. Penn. Philad. 1889/90, XXI, 209—215.

98. Dapertuis, Georg Fréderic, Étude physiologique et thérapeutique de l'ergotinine. — Paris 1879, 45 pp., 4°, Nr. 3.

99. Dumas, Du seigle ergoté considéré comme excitant des contractions utérines pendant l'avortement et pendant l'accouchement. — Gaz. hebd. d. sc. méd. de Montpel, 1886, VIII, 109—112, 124, 133, 148, 159, 172, 185.

100. Dutoit, Einspritzung von Ergotin bei Aneurysmen und Varicen; nach

Dutoit, Schneider, Voigt. — Archiv für klin. Chir. XII, 3, p. 1070. 1871. Ref.: S. J., 1872, **154**, 314—315. V. H., 1871, I, 334.

E.

101. Eberty, Paul, Ueber die Wirkung des Mutterkorns auf die Herzthätigkeit und den Blutdruck. — Inaug.-Diss. Halle. 8°, 34 pp., mit einer Curventafel.

102. Eldridge, S., Topical use of ergotine in acne rosacea, granular urethritis, and otitis media. — N.-York, M. J., 1879, XXX, 360—365.

103. Éloy, C., Ergot de seigle. — Dict. encycl. d. sc. méd., Paris 1887, 1. s., XXXV, 431—445.

104. D'Emilio, L., Della cornutina. — Gior. internaz. d. sc. med., Napoli 1890, n. s., XII, 24, 422.

105. Engelmann, F., Ueber die Zersetzung von Ergotinlösungen. — Deutsche med. Wochenschr., Berlin 1886, XII, 673 bis 677. Ref.: V. H., 1886, I, 399.

106. Engelmann, F., Zur Technik der Ergotinininjectionen. — Centralbl. f. Gynäk., Leipzig 1888, XII, 3—5. Ref.: V. H., 1888, I, 685.

107. Erhard, Ueber die Wirkung des Cornutin. — Centralbl. f. Gynäk., 1886, Nr. 20, p. 309—310.

108. Estachy (Pertuis), De l'emploi de maïs ergoté comme succédané du seigle ergoté. — Bull. gén. de thérap., p. 85. Ref.: V. H., 1877, I. 424.

109. Eulenburg, A., Subcutane Injectionen von Ergotinin (Tanret) = Ergotininum citricum solutum. — Deutsche med. Wochenschr. Nr. 44, p. 637. Ref.: V. H., 1883, I, 433.

F.

110. Fehling, Uterusmyom mit Ergotineinspritzungen behandelt. — Arch. f. Gyn. VII, 2, p. 384. Ref.: V. H., 1874, II, 765.

111. Felsenreich, T., Dialytisches Injectionsergotin f. subcutane Anwendung. — Wien. med. Wochenschr. 1879, XXIX, 164—166.

112. Flinzer, Dr., Mehrfache Vergiftungen durch mutterkornhaltiges Brot. — Vierteljahrsschr. für gerichtl. Med. N. F. VIII, 2, p. 360. 1868. Ref.: S. J., 1869, 141, 284. V. H., 1868, I, 343.

113. Forest, W. E., Die Behandlung von Blutungen nach der Entbindung. — N.-York med. Record XVIII, 10, Sept. 1880. Anwendung von Ergotin. Ref.: S. J., 1881, **191**, 262.

114. Forestier, J., L'ergotine en injections hypodermiques. — Bull. Soc. méd. de l'Yonne 1878, Auxerre 1879, XIX, 152—154.

115. Foster, B., Contributions to the therapeutics of diabetes mellitus. — Brit. and for. med.-chirurg. Review. October. Ref.: V. H., 1872, II, 297.

116. Francis, John A., Normal Liquid Ergot in Uterine Hemorrhages. — British Medical Journal (Medical Age, 1888, p. 118).

117. Freer, A., Mutterkorn bei Abortus. — Brit. med. Journ., Sept. 21, 1872. Ref.: S. J., 1872, **156**, 178.

118. Frenkel, Sophie, Klinische Untersuchungen über die Wirkung von Coffeïn, Morphium, Atropin, Secale cornutum und Digitalis auf den arteriellen Blutdruck, angestellt mittelst des v. Basch-schen Sphygmomanometer. — Deutsch. Arch. f. klin. Med., XLVI, 5 u. 6, p. 542, 1890. Ref.: S. J., 1890, **228**, 28.

119. Friedmann, Moritz (Galzeos), Sec. cornutum als prophylactisches Mittel bei Gehörsstörungen nach Salicylsäure und Chinin. — Wien. med. Presse, Nr. 29, S. 927, 1884. Ref.: V. H., 1884, I, 390.

120. Furber, J. L., Normal Liquid Ergot in Uterine Hemorrhages. — Medical Age, 1887, p. 317.

121. Funk, Secale cornutum gegen Eczema acutum universale. Polnisch. — Gazeta lekarska Nr. 11, 1885. Ref.: V. H., 1885, II, 491.

G.

122. Gaches-Sarraute, Mme, De l'ergot de seigle en obstetrique. — Gaz. d. hôp., Paris 1890, LXIII, 869.

123. Gaches-Sarraute, Mme, Des dangers de l'ergot de seigle et de l'ergotine après l'accouchement. — Sem. méd., 1890, Nr. 35.

124. Galippe et Budin, Sur l'action de l'ergotinine. (Soc. de Biol.) — Gaz. méd. de Paris, 11, p. 150. Ref.: V. H., 1878, I, 411.

125. Galzain, Ch., De l'ergot de seigle en obstétrique. — Thèse, Paris 1866.

126. Ganser, J. B., Untersuchung der Bestandtheile des Mutterkorns u. s. w. — Mit dem Hayem-Buchholz'schen Preise gekrönte Preisschrift. Abgedruckt im Archiv der Pharmacie. II. Reihe, Bd. 144 (der ganzen Folge Bd. 194), p. 195, 1870.

127. Le Gendre, Sur l'Ergotin Bonjean. — Journ. de chimie méd. Octobre, p. 475. Ref.: V. H., 1869, I, 353.

128. Gloss, T. F., Normal Liquid Ergot in Enuresis. — Medical Age, 1887, p. 229.

129. von der Goltz, Therapeutische Mittheilungen über subcutane Injectionen mit Ergotin. — N.-Yorker med. Presse 1888, V, 13—18.

130. Goodmann, J., Ergot after labor. — Tr. Am. Gynec. Soc. 1886, N.-Y. 1887, 2. S., VIII, 144; 1 diag., 1 tab.

131. Graefe, M., Das Ergotin und die neuen Kobert'schen Mutterkornpräparate. — Centralbl. f. Gynäk., Leipzig 1886, X, 529—532.

132. Granel, Maurice, L'ergot, la rouille et la carie des céréales. — IV, 80 pp. mit 1 Tafel. Paris. Ref.: V. H., 1883, 1, 432.

133. Grasset, J., Dangers du seigle ergoté dans l'ataxie locomotrice progressive. — Progrès méd. Nr. 11. Ref.: V. H., 1883, II, 105.

134. Gream, Ueber Verhütung und Behandlung von Blutungen in der Nachgeburtsperiode. — Brit. med. Journ. Jan., March 1874. Ref.: S. J., 1874, **162**, 266.

135. Greene, J. N., Normale Liquid Ergot in Uterine Fibroids. — Therapeutic Gazette, 1880, p. 330.

136. Greenlee, R., Therapeutic properties of normal liquid ergot. — New Preparations, 1879, p. 282.

137. Grünfeld, A., Zur Frage über die Wirkung des Mutterkorns und seiner Bestandtheile auf das Rückenmark der Thiere. — Arch. f. Psychiatrie, Berlin 1889/90, XXI, p. 618—627. Dasselbe in russ. Sprache erschienen: Medizinskoje Obosrenie 1889, Bd. **31**, Nr. 8, p. 803—816.

138. Grünfeld, A., Kurzer Auszug aus den die Mutterkornfrage betreffenden Arbeiten der russischen Litteratur. — Historische Studien aus dem pharmakologischen Institute der Kais. Universität Dorpat. Hsgb. von Prof. R. Kobert, Halle a. S., Tausch & Grosse, 1889, Bd. **1**, p. 48—58.

139. Grünfeld, A., Ueber die anatomischen Veränderungen bei chronischer Sphacelinvergiftung. Vorläufige Mittheilung. Mit einer farbigen Tafel. — Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat. Hsgb. von Prof. R. Kobert, Bd. **4**, 1890, p. 1—4. Stuttgart, Enke. Dasselbe in russ. Sprache: Medizinskoje Obosrenie 1889, Bd. **32**, Nr. 23, p. 1016 bis 1019.

140. Gullard, Zur Behandlung der chronischen Metritis. Ergotinanwendung. — L'Union 1, 2. 1873. Ref.: S. J., 1872, **158**, 251—252.

H.

141. Hale, G. V., Normal Liquid Ergot in Uterine Hemorrhages. — Texas Courier Record of Medicin, July 1888.

142. Harris, B. H., Ergot in obstetrics. — Peoria, M. Month., 1886—7, VII, 567—571.

143. Harwell, J. R., The therapeutic uses of ergot. — Nashwille J. M. & S., 1879, n. s. XXIV, 60—65.

144. Haudelin, Eugen, Ein Beitrag zur Kenntniss des Mutterkorns in physiologisch-chemischer Beziehung. — Inaug.-Diss. Dorpat 1871.

145. Hébert, L'ergotine. — Mouvement méd. 47, p. 634, 1873.

146. Henrotte, Ueber die Darstellung des Ergotin Bonjean. — Annales de la Soc. méd. chirurg. de Liège 1873. Ref.: S. J., 1874, **162**, 234.

147. Hergott, Communication sur les injections sous-coutanées d'extrait de seigle ergoté. — Bull. et mém. Soc. de chir. de Par., 1879, n. s. V, 561—563.

148. Hermann, E., The treatment of uterine fibroids by ergotin. — Med. Times and Gaz. 7. VI, 23. VIII. Ref.: V. H., 1879, II, 577.

149. Herman, Ernest und Fowler, Owen, Ueber den Einfluss von Ergotin auf die Involution des Uterus. — Transaction of the Obstetrical Society of London. Vol. XXX for the year 1888, 8°, Ref.: S. J., 1890, **227**, 162.

150. Hermanides, S. R., Hypodermatische Methood van ergotine-aanwending. — Nederl. Tijdschr. voor Geneesk., Afd. II, p. 34. Ref.: V. H., 1874, I, 487.

151. Hermanides, S. R. (Geh dermalsen), Die subcutane Injection von Ergotin. (Extr. Sec. corn. Bonjean.) — Berl. klin. Wochenschr. 42, 43, p. 598, 617. Ref.: V. H., 1880, I, 464.

152. Herrgott, De injections souscoutanées d'ergotine. — Rev. méd. de l'est, Nancy, 1879, XI, 385—392.

153. Herrmann, J. C., Beiträge zur chemischen Kenntniss des Mutterkorns. — Inaug.-Diss. München 1869.

154. Hervieu, P. F, Étude critique et clinique sur l'action du seigle et principalement des injections souscoutanées d'ergotine. — Thèse de Paris, 1878.

155. Hildebrandt, Ueber die Einwirkung subcutaner Injectionen von Extr. Secal. corn. aq. auf Fibro-Myome des Uterus. — Berl. klin. Wochenschr. IX, 25, 1872, p. 297. Ref.: S. J., 1872, **156**, 298.

156. Hildebrandt, H., Ueber Behandlung der Uterusfibrome und Myome durch subcutane Injectionen von Ergotinlösungen. — Beiträge der Ges. f. Gebh. in Berlin, III, 2. S., p. 261—277. Ref.: V. H., 1874, II, 764.

157. Hildreth, Charles C., Ueber Chloroform und Secale in der geburtshülflichen Praxis. — Americ. Journ. of med. etc., N. S. CII, p. 361, April 1866. Ref.: S, J., 1867, **133**, 85.

158. Holmes, Ch. L., Ueber die Wirkungen des Secale cornutum auf Herzbewegung und Blutdruck. — Journ. de l'Anat. et de la Physiol., III, Mai-Juni, p. 384, 1870. Ref.: S. J., 1873, **158**, 126.

159. Hulme, L., Case of acute ergotism occuring after the ingestion of a fluid ounce of the fluid extract of ergot. — Med. News, Philad. 1887, LI, 538—540.

160. Hunt, W. Joseph (London), Ergot in diabetes mellitus. — Practitioner, Sept., p. 170. Ref.: V. H., 1880, I, 464.

161. Hurt, L. P., Liquid Ergot, Normal, in Ophthalmology. — Medical Age, 1886, p. 412.

162. Hyde, J. W., Ergot: a resume of its uses and dangers in obstetrics. — Brooklyn M. J., 1888, I, 89—107.

J.

163. Jackson, Byford, Sawyer, Waxham, Discussion zu: Parkes, Uterine fibroids treated by the fluid extract of ergotin. — Gyn. Soc. of Chicago. Ref.; Amerik. Journ. of obst., Sept. 1886. Ref.: V. H., 1886, II, 632.

164. Jacobi, A., Die antiphlogistische Behandlung der Kinderkrankheiten. U. A. auch Secale cornutum empfohlen. — The medical Ricord Nr. 101 bis 112, 1870; Journ. f. Kinderkrankh. LVII, p. 2555 (XXIX, 3 und 4), 1871. Ref.: S. J., 1871. **151**, 176.

165. Jaurès, Tumeur fibreux de l'utérus, guérie par les injections d'ergotine. Gaz. des hôp. 15., 18. Mai 1886. Ref.: V. H., 1886, II, 632.

166. Jungk, C., Note on ergot of rye (Secale cornutum), or claviceps purpurea (Tulasne) cryptophylla. — New Preparations, Detroit, 1879, IV, 217—219.

K.

167. Kadazky, Zur Frage über die Wirkung des Mutterkorns auf den thierischen Organismus. — Inaug.-Diss. Petersburg 1866. Russisch.

168. Kaplanowsky, R., Zur Frage über die Methoden des Nachweises des Mutterkorns im Roggenmehl. — Inaug.-Diss. Petersburg 1881. Russisch.

169. Keating, Hypodermic use of ergotin in the treatment of uterine fibroids and haemoptyses. — Phil. Transact. of coll. of phys., July. Ref.: V. H., 1873, II, 633.

170. Kelly, J. E., Ergot in criminal injuries and pulmonary inflammation. — Med. Rig., Philad. 1887, I, 101.

171. Kersch, S., Mittheilungen über die Wirkung des Secale cornutum an Thieren und Menschen und seine Anwendung am Krankenbette. — Memorabilien XVIII, 5, p. 202, 1883. Ref.: S. J., 1873, **160**, 120 ff. V. H., 1873, I, 388.

172. Kh'ntiriann, De l'ergotine comme moyen hémostatique préventif dans les opérations chirurgicales. — Gaz. des hôp. de l'empire ottoman, Constant., 1887, I, Nr. 1, 5.

173. Kilmer, S. S., Therapeutic properties of normal liquid ergot. — Therapeutic Gazette, 1880, p. 94.

174. Kinney, John G., Therapeutic properties of normal liquid ergot. — Therapeutic Gazette, 1881, p. 90.

175. Kitchen, D. H., Ergot in the treatment of nervous disease. — Amer. Journ. of insanity, July. Ref.: V. H., 1873, II, 22.

176. Kobert, R., Zur Pharmakologie des Mutterkorns. — Schmidt's Jahrbücher der in- und ausländischen gesammten Medicin, Jahrg. 1879, Bd. **182**, p. 10—11.

177. Kobert, R., Ueber den Nachweis von Mutterkorn im Mehl und Brod. — Schmidt's Jahrbücher der in- und ausländischen gesammten Medicin, Jahrg. 1879, Bd. **182**, p. 129—131.

178. Kobert, R., Die Wirkung der Sclerotinsäure auf Menschen. — Centralblatt f. Gynäkol., Leipzig 1879, IV, 235.

179. Kobert, R., Ergot of rye; an investigation into its active principles. — Practitioner, London 1884, XXXIII, 409 bis 411.

180. Kobert, R., Ueber die Bestandtheile und Wirkungen des Mutterkorns. — Monographie. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1884, 8°, 66 pp. Abdruck aus Archiv f. experim. Pathol. und Pharmakologie, Bd. XVIII, 1884.

181. Kobert, R., Ueber Mutterkornpräparate. — Centralbl. f. Gynäkol., 1885, IX, 4.

182. Kobert, R., The present state of the ergot question. — Practitioner, London 1885, XXXV, 414—416.

183. Kobert, R., The constitution and actions of ergot of rye. [Transl. by T. Dixson.] — Australian M. Gaz., Sydney 1885—6, V, 190, 221.

184. Kobert, R., Ueber Mutterkornpräparate. — Centralbl. f. Gynäkol., Leipzig 1886, X, 306—309.

185. Kobert, R., Zur Geschichte des Mutterkorns. [Ein in der Aula der Universität zu Dorpat gehaltener öffentlicher Vortrag.] — Historische Studien aus d. pharmakolog. Institute der Kais. Universität Dorpat. Herausg. von Prof. R. Kobert. Bd. I. Halle a. S., 1889, Tausch & Grosse.

186. Kobert, R., Mutterkorn. — Real-Encyclopädie der gesammten Pharmacie. Herausg. von Prof. Dr. E. Geissler und Prof. Dr. J. Moeller. Wien 1890, Urban & Schwarzenberg.

187. Kobes, Franz, Zur therapeutischen Verwerthung der Sclerotinsäure. — Inaug.-Diss. Greifswald 1889, 8°. 30 pp.

188. Koch, Karl, Ein Beitrag zur Purpura bei Kindern. — Jahrbücher f. Kinderhkde. XXX, 4, p. 403, 1890. Anwendung von Secale cornutum. Ref.: S. J., 1891, **229**, 176.

189. Köhler, Ueber die Wirkungen der Mutterkornpräparate. — Sitzungsberichte der Naturforschenden Gesellschaft zu Halle a. S., 24, I, 1874.

190. Köhler, H., Vergleichend experimentelle Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Ergotin Bonjean und des Ergotin Wiggers. — Arch. f. pathol. Anat. LX, p. 384. Ref.: V. H., 1874, I, 486.

191. Köhler, H., Kritisches und Experimentelles zur Pharmakodynamik der Mutterkornpräparate. — Deutsche Zeitschr. f. prakt. Med. 39 p. 421, 40 p. 427, 41 p. 435. Ref.: V. H., 1876, I, 428.

192. Kokorin, Theodor, Zur Frage über die Veränderungen in den Geweben des thierischen Organismus bei chronischer Mutterkornvergiftung. — Inaug.-Diss. Petersburg, 1884. Russisch.

193. Kowalewski, J., Chronischer Ergotismus oder Gangrän an den unteren Fussenden des Hornviehs. — Archiv f. Veterinärkunde, herausg. vom med. Departement des Ministeriums des Innern. St. Petersburg 1884, Heft 1, März. Ref.: V. H., 1884, I, 613. Russisch.

194. Kraus, J., Zur Therapie des Uterusinfarktes. [Infus. Sec. cornuti.] — Wien. med. Presse XIV, **33**, 1878. Ref.: S. J., 1879, **182**, 154.

195. Krysinski, S., Pathologische und kritische Beiträge zur Mutterkornfrage. — Jena 1888, G. Fischer, 288 pp., 8°. Mit einer Tafel in Farben.

196. Kulischer, Ueber die Wirkung blutstillender Mittel bei ihrer örtlichen Anwendung und über den Verschluss von Schnittwunden nach Einwirkung blutstillender Mittel und nach Blutung. Versuche mit Ergotin. — Arch. f. Heilk. XVI, 2, p. 130, **144**, 1875. Ref.: S. J., 1876, **169**, 160.

197. Kurtschinsky, W.[1]), Ergotismus im Kreise Ostiersk, Gouv. Tschernigow im Jahre 1887. — Semski Wratsch 1890, Nr. 8, p. 137—141. Russisch.

L.

198. Landmann, N. J. B., Heilung einer heftigen Metrorrhagie durch subcutane Injectionen von Ergotin. — Geneesk. Courant, 41, 1870; Presse méd. XXII, 46, Oct. 1870. Ref.: S. J., 1870, **148**, 301.

199. Lane, L., Hypodermic injection of ergotin in purpura haemorrhagica. — Brit. med. Journ. Sept. 5. Ref.: V. H., 1874, II, 327.

200. Lange, Klinische Beobachtungen über Fibromyome des Uterus. — Annals of surgery, Oct., p. 305. Ergotinbehandlung. Ref: Centralblatt f. Gynäkologie, Nr. 26, 1887.

201. Lardier, De l'emploi de l'ergot de seigle ou de ses dérivés dans le traitement de la fièvre typhoïde et du contrôle à exercer sur la bonne qualité de ce médicament. Résumé de 33 observations. — Gaz. hebd. de méd. et de chir., Nr. 51. Ref.: V. H., 1882, II, 27.

202. Larger, Paralyse des Sphinkter des Afters nach der Entbindung, Heilung durch subcutane Injectionen von Ergotin. — Bull. de Thér. XCIX, p. 358, Oct. 30, 1880. Ref.: S. J., 1881, **189**, 252.

203. Lasker, Max, Ueber die Anwendung des Ergotins in der Gynäkologie und Geburtshülfe. — Würzburg 1887, P. Schneider, 41 pp., 8°.

204. Lauber, J., Subcutane Injectionen von Ergotinlösung bei Blutungen. — Bayr. ärztl. Int.-Bl. XX, 22, 1873. Ref.: S. J., 1873, **160**, 122. V. H., 1873, I, 279.

---

[1]) Ein ausführliches Referat dieser Arbeit in deutscher Sprache hoffe ich im Drucke erscheinen zu lassen.

205. Lazarski, J., Ueber die Wirkung des Ergotin auf den Kreislauf und die Gebärmutter. — Przegl. lek., Krakau, 1885, XXIV, 557, 570. Polnisch. Ref.: V. H., 1885, II, 646.

206. Leaning, J. K., Ergot, its uses and misuses. Tr. u. York M. Ass., (1885), 1886, II, 364—370.

207. Leopold, G., Ueber den Werth der subcutanen Ergotin-Injectionen bei Fibromyomen und chronischer Hypertrophie des Uterus. — Arch. f. Gynäkolog. XIII, 2, p. 182, 1878. Ref.: S. J., 1879, **183**, 171 ff. V. H., 1878, II, 574.

208. Lessing, F., Normal Liquid Ergot in Uterine Hemorrhages. — Philadelphia Medical Times.

209. Leteurtre, A. H., Documents pour servir à l'histoire du seigle ergoté. — Thèse de Paris, 1871, 106 pp.

210. Lewitzki, Leonid, Materialien zur Pharmakologie des Cornutins. — Inaug.-Diss. Petersburg 1887. Russisch. Ref.: Grünfeld, Historische Studien aus dem pharmakologischen Institute der Kais. Universität Dorpat. Herausg. von Prof. Kobert. Bd. I, p. 55—57, Halle a. S., 1889, Tausch & Grosse.

211. Lilienfeld, B., Zur Frage von der schmerzlosen Application von Ergotininjektionen. — Centralblatt f. Gynäk., Leipzig, 1887, XI, 774.

212. Lockhart, J. W., Normal Liquid Ergot in Obstetrics generally. — Therapeutic Gazette, 1880, p. 297.

213. Loewenson, Ueber Cornutinvergiftung. Deutsche med. Wochenschrift, 1890, Nr. 25.

214. Lozano, E., Del cornezuelo de centeno durante el parto. — An d. Circ. méd. argent., Buenos Aires 1889, XII, 79—85.

215. Luton, A., Secale cornutum bei Dysenterie. — Gaz. hebd., 2. Serie VIII (XVIII), 38, 1871. Ref.: S. J., 1872, **153**, 46.

M.

216. Macfarlane, J. W., Ergot in labor. — Philad., M. Times, 1885—6, XVI, 924.

217. Madden, Thomas More, The use of ergot of rye. — Dubl. journ. of med. etc., June. Ref.: V. H., 1872, II, 682.

218. Manassewitz, Ueber die Hauptbestandtheile des Secale cornutum. — Mag.-Diss. St. Petersburg 1867. Russisch.

219. Mann, E. C., Ergot in the treatment of insanity. — New York med. Record., June 23. Ref.: V. H., 1875, II, 81.

220. Marckwald, M., Experimentelle Untersuchungen über Ergotin, Ergotinin und Sclerotinsäure. — Zeitschr. f. Geburtshülfe und Gynäkol., Bd. X, Heft 2. Ref.: V. H., 1884, II, 651.

221. Marckwald, M., Action de l'ergotine, de l'ergotinine et de l'acide sclérotinique sur la pression sanguine, les contractions utérines et les hémorrhagies. [Abstr., transl. from: Arch. f. Physiol., Leipzig 1884, 434—454.] — Bull. gen. de therap. etc., Paris, 1885, CVIII, 540 bis 551.

222. Maresz, Secale cornutum mit Kali sulphuricum gegen Galactostasis und Mastitis. — Gazeta lekarska Nr. 33. Ref.: V. H., 1881, II, 580. Polnisch.

223. Maschka, Gutachten der Prager medic. Facultät aus d. J. 1817 über mehrere gleichzeitig vorgekommene Vergiftungen mit Mutterkorn etc. — Prager Wochenschr. Nr. 39. Ref.: V. H., 1890, I, 500.

224. Massini, Rud., Zur Therapie des Kopfwehs. — Schweiz. Corr.-Bl. XI. 1, 1880. Anwendung von Ergotin subcutan und innerlich. Ref.: S. J., 1880, **186**, 192.

225. Mauk, Hermann, Ein neues Mutterkornextract, Extractum Secalis cornuti Denzel. — Württemberg. med. Corresp.-Bl. Nr. 41, S. 321. Ref.: V. H., 1884, I, 391.

226. Mauk, H., Ein neues Mutterkornextract. — Inaug.-Diss. Tübingen, 1884. Ref.: V. H., 1886, II, 644.

227. Mayer, Joseph, Ueber Kriebelkrankheit. — Bayer. ärztl. Intell.-Bl. 7, 17. Febr. 1870. Ref.: S. J., 1870, **147**, 33—35.

228. Mayerssohn, Moritz, Ueber subcutane Injection von Ergotin. — Inaug.-Diss. Berlin, 1872.

229. Mayrhofer, Karl, Ueber die Anwendung des Secale cornutum in der Geburtshülfe. — Wien. med. Presse IX, 1, 3, 5, 1868. Ref.: S. J., 1869, **142**, 43—44. V. H., 1868, II, 618.

230. Meadows, Acute poisoning by ergot, followed by tolerance of the drug. Med. Times and Gaz., London 1879, 11, 397.

231. Meũno-Rojas, F. de P., Contraindicationes del cornezuelo de centeno. — Tésis, Union méd., Carácas 1888, VIII, 125, 127.

232. Meisels, W. A., Ueber Cornutin. — Pester med.-chir. Presse Nr. 39,

1891. Ref.: Apotheker-Ztg., VII. Jahrg., Nr. 38, November 1891.

233. Menche, H., Die Ergotismus-Epidemie in Oberhessen im Herbst 1879. — Deutsch. Arch. für klin. Med. XXXIII, S. 246. Ref.: V. H., 1883, I, 433.

234. Meola, Felice, Il cancro e l'ergotina. — Il Morgagni. Maggio p. 353. Ref.: V. H., 1880, I, 465.

235. Mercklin, K. E., Einige Mittheilungen über das Mutterkorn und Mittel gegen seine Schädlichkeit. — St. Petersburg 1891. S.-A. aus dem Journal russkawo obschtschestwa ochranienia narodnawo sdrawia Nr. 11. Russisch.

236. Meyerhoff, Subcutane Injectionen von Extractum Secalis cornuti bei Ulcus varicosum und Eczema chronicum des Unterschenkels. — Deutsche med. Wochenschr. VII, 8, 1881. Ref.: S. J., 1881, **190**, 52. V. H., 1881, II, 479.

237. Michailow, J., 1. Ergotismusepidemie; 2. Ein Fall von Kriebelkrankheit in Folge des Gebrauches des frischen Roggenbrodes. — Beilage Nr. 2 und 4 zu den Protokollen der Aerztegesellschaft zu Wiatka. Wiatka 1890. Russisch.

238. Michel, Joseph, Des injections sous-cutanées d'ergotine. — Gaz. hebd. de méd. 18, p. 277. (Zusammenstellung der neueren Angaben über Ergotinin-Injektionen bei Uterinleiden etc.)

239. Milne, Alexander, On the treatment of cancer of the uterus, by means of ergot and escharotics. — Edinb. med. Journ, May. Ref.: V. H., 1873, II, 627.

240. Mitchell, R. R., Liquid Ergot, Normal, in Ophthalmology. — Medicale Age, 1886, p. 413.

241. Moore, A., Therapeutic properties of normal liquid ergot. — Therapeutic Gazette, 1884, p. 18.

242. Morris, J., Abuse of ergot in labor. — Maryland M. J., Balt. 1888—9, XX, 404.

243. Münster, Zur Behandlung der Uterusfibrome mit subcutanen Ergotin-Injectionen. — Deutsche med. Wochenschrift Nr. 14 und 15. Ref.: V. H., 1877, II, 564.

244. Murrell, William, Sequel of a case of diabetes insipidus, treated with ergot. — Brit. med. Journ., May 8, 1880, p. 683. Ergotinanwendung. Ref.: S. J., 1880, **188**, 307.

245. Myrtle, Digitalis and ergot as vaso-contractors in local congestions with and without rupture of vessels. — Med. press. and circular, 9. und 16. Juni. Ref.: V. H. 1875, I, 380.

N.

246. N. N., Drei Vergiftungen — durch Ergotin oder Phosphor? — Petersburg. med. Wochenschr. Nr. 12, p. 105, 1884. Ref.: V. H., 1884, I, 388.

247. Namias, Injezioni sottocutance dell' ergotina nell' emottisi e nell' ematuria. — Nuova Liguria medica Nr. 23, p. 395. Ref.: V. H., 1871, I, 241.

248. Nebel. Ein Beitrag zur Wirkung des Ergotins bei Psychosen. — Allg. Zeitschr. f. Psych., Bd. 41, 1885. Ref.: V. H., 1885, II, 64.

249. Nicol, Patrick und Mossop, Isaak, Ueber die Wirkung gewisser Neurotica auf die Circulation im Hirn. Versuche auch mit Ergotin. — Brit. Rev. L. p. 200 (Nr. 99), July 1872. Ref.: S. J., 1872, **156**, 13.

250. Nikitin, W., Ueber die physiologische Wirkung und therapeutische Verwerthung der Sclerotinsäure, des sclerotinsauren Natriums und des Mutterkorns. — Inaug.-Diss., St. Petersburg 1879. Russisch. [Verhandlungen d. phys.-math.-Gesellschaft in Würzburg, 1879, N. F. XIII, 143—217, auch in Rossbach's pharmakologischen Untersuchungen III, 1. und 2. Heft, p. 78, 1879.] Ref.: S. J., 1879, **181**, 18—20.

O.

251. Orlow, W. D.[1]), Untersuchung des Getreides und Mehles mit Mutterkorn aus dem Gouv. Wiatka der Ernte 1889. — Dniewnik der Kasanschen Aerzte, 1890, Nr. 4. Russisch.

252. Otto, Ein Fall von Vergiftung mit Secale cornutum. — Memorabilien, XV, 2, p. 24, 1870. Ref.: S. J., 1870, **147**, 30.

P.

253. Palmberg, A., Ueber die Wirkung des Secale cornutum bei chronischer Diarrhöe. — Finska läkaresällskapets handlipgar, XIII, 2, p. 75, 1871. Ref.: S. J., 1871, **152**, 20.

254. Palmer, Elmore, Ergot in Neurosis. — Medical Age, 1886, p. 139.

255. Parkes, Uterine fibroids treated by the fluid extract of ergotin. — Gyn. soc. of Chicago. Ref.: im Amer. Journ. of obst., Sept. 1886, V. H., 1886, II, 632.

---

[1]) Ein ausführliches Referat dieser Arbeit in deutscher Sprache hoffe ich im Drucke erscheinen zu lassen.

256. Patrick, A. T., Liquid Ergot, Normal, in Venereal Diseases. — Medical Age, 1889, p. 77.

257. Penrose, R. A. F., Dystocia, and the value of ergot as an oxytocic. — Hosp. Gaz., N.-York 1879—80, VI, 177—180.

258. Pepper, Saccharine diabetes. — New-York, med. Record, XVIII, 2, p. 39, July 1880, Anwendung von Ergotin. Ref.: S. J., 1880, **188**, 302.

259. Perrotin, Alphonse, Des injections hypodermiques de l'ergotine. — Thèse IV, 50 pp., Paris. (Zusammenstellung, mit einigen neuen Fällen, welche die günstige Wirkung der Ergotineinspritzungen bei Prolapsus ani beweisen.) V. H., 1881, I, 437.

260. Perotti, Norberta, Sperone di segala ed ergotina. — Il Raccogl. med., Nov. 30, p. 437, Dec. 20—30, p. 493. (Zusammenstellung aus der Litteratur.)

261. Peton, De l'action physiolog. et thérapeut. de l'ergot de seigle. — Thèse de Paris, 1878, Nr. 318, 96 pp., 4⁰. Ref.: V. H., 1878, I, 411.

262. Phelps, O. S., The therapeutical uses of ergot. — Detroit Lancet, 1879, 11, 275—278.

263. Piazza, G., Le iniezioni ipodermiche di ergotina nella purpura emorragica nell' emoptoë ed in altre emorragie. — Gazz. clin. dello spedale civico di Palermo, Nr. 4. Ref.: V. H., 1870, II, 286.

264. Pinzani, E., Influenza della segale cornuta sul puerperio. — Atti, XII. Cong. d. Ass. med. ital. 1887. Pavia 1888, I, 534—536.

265. Plagge, Ergotin gegen Darmblutungen. — Memorabilien XX, 11, 1875. Ref.: S. J., 1878, **177**, 89.

266. Planat, De l'ergotine dans les phlegmasies oculo-palpebrales. — Journ. de thérap. Nr. 20. Ref.: V. H., 1879, II, 446.

267. Plowright, C. B., Some remarks upon ergot. — Brit. Med. Journ., Lond. 1886, I, 197. Ref.: V. H., 1886, I, 398.

268. Plowright, C. D., Prof., Abstract of a lecture on ergot, given at the Royal College of Surgers of England on February 26th, 1892. Reprinted for the Autor from the British Medical Journal, March 5, 1892. British Foreign and Colonial Drug Review.

269. Podwyssotzki, V., Verbesserte Methode zur Darstellung der Sclerotinsäure. — Pharmac. Zeitschr. f. Russl. Jahrg. 22, p. 345, 361 u. 377. Derselbe Autor cf. Nr. 88 u. 89.

270. Poehl, A. W., Chemische Untersuchungen zu den Fragen über die Fäulniss des Roggenmehls und die Wirkung des Mutterkorns auf das Mehl, als Erklärung der Erscheinungen des Ergotismus. — St. Petersburg 1883, Russisch.

271. Pogrebinsky, M., Zur Pharmakologie des Mutterkorns. — Inaug.-Diss., Petersburg 1870, Russisch. Ref.: Grünfeld, Historische Studien aus dem pharmakologischen Institute der Kais. Universität Dorpat. Hsgb. von Prof. R. Kobert, Bd. I, p. 52—54. Halle a. S., 1889, Tausch & Grosse.

272. Potter, F. H., The proper use of ergot in obstetrical practice. — Buffalo, M. & S. J., 1886—87, XXVI, 55—64.

273. Pouchet, G., Rapport sur un cas de mort provoquée par l'abus du seigle ergoté; avortements multiples; mort avec gangrène des extremités. — Ann. d'hyg. Paris 1886, 3, S., XVI, 253, 270. Ref.: V. H., 1886, I, 508.

274. Predazzi, Acido sclerotinico e contributo alla sua azione terapeutica. — Salute: Italia med., Genova 1884, 2, S., XVIII, 353.

275. Prentiss, D. W., An unusual idiosyncrasy attending the use of ergot. — J. Am. M. Ass., Chicago 1889, XII, 912.

276. Pribram, Alf., Untersuchungen über zuckerlose Harnruhr. — Prag, Vjhrschr. CXII (XXVIII, 4), p. 1—31, 1871. Einfluss der Darreichung von Kali aceticum, Opium, Digitalis und Secale cornutum auf die Diurese. Ref.: S. J., 1876, **169**, 87.

277. Prochownik, L., Eine brauchbare Ergotinmodification. — Centralblatt f. Gyn. Nr. 29. Ref.: V. H., 1882, II, 550.

278. Prokofiewa, O. W., Mme., Des injections hypodermiques d'ergotine et de leurs applications. — Ann. de gynéc. et d'obst., Paris 1890, XXXIV, 167—173.

279. Pulido, J. D., El uso del cornezuelo de centeno en litigio cientifico. — Siglo méd., Madrid 1879, XXVI, 387—389.

R.

280. Ramsey, Franz, A., Normal Liquid Ergot in Uterine Fibroids. — Therapeutic Gazette 1883, p. 493.

281. Reamy, T. A., Ergot in labor and puerperal convalescence, with protests against the extent to which it is employed. — Cincin. Lancet-clinic, 1886. n. S. XVII, 695—701; disc. 718—721. Med. News, Philad. 1886, XLIX, 666—668.

282. Redenbacher, W., Zur Behandlung des Cholera-Anfalles. — Bayer. ärztl. Intellig.-Bl. Nr. 50—52. Anwendung von Ergotin. Ref.: V. H., 1875, II, 32.

283. Reformatsky[1]), N. N., Allgemeine Uebersicht der Ergotismusepidemie im Gouv. Wiatka 1889—90. — Dniewnik der Kasanschen Aerzte, 1890, Nr. 4. Russisch. Auch als Monographie erschienen.

284. Rhode, Zur Therapie der Trichinosis. — Berl. klin. Wochenschr. Nr. 43. Anwendung mit Erfolg von Ergotin gegen das Fieber. Ref.: V. H., 1877, I, 292.

285. Riedinger, Ergotin gegen erfrorene Nasen. — Arch. f. klin. Chir., Bd. XX, S. 457. Ref.: V. H., 1876, II, 303.

286. Ringer, Sydney and Sainsburg, Harrington, Note on some experiments with ergotine. — Brit. med. Journ., Jan. 19, p. 97. Ref.: V. H., 1884, I, 390.

287. Rivière, A., De la conservation indéfinie de la poudre de seigle ergoté. — Soc. méd. de l'Yonne 1888, Auxerre 1889, XXIX, 89—91.

288. Rizer, A. L., Normal Liquid Ergot in Uterine Fibroids. — Medical Age, 1889, p. 11.

289. Röhrig, A., Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Uterusbewegung. — Versuche mit Extr. Sec. corn. Pharm. Germ. Virchow's Archiv LXXVI, 1, p. 1, 1879. Ref.: S. J., 1881, **192,** 40.

290. Rosenbach, Ottomar, Ueber die Anwendung von Mutterkornpräparaten bei gewissen Herzerkrankungen. — Berl. klin. Wochenschr., 1887, Nr. 34. Ref.: V. H., 1887, II, 177.

291. Rossak, Mittheilung der Medicinalbehörde zu Nischni-Nowgorod über eine Ergotismusepidemie im Jahre 1865. — Medizinski Wiestnik, 1866. Russisch.

292. Rossbach, M. J., Einwirkung verschiedener Mutterkornpräparate auf das Herz; zugleich ein Beitrag zur genaueren Erkenntniss der irregulären Herzbewegungen. — S. A. aus den Verhandlungen der phys.-med. Gesellsch., N. F., VI. Bd., 1874.

293. Roth, Theodor, Harnblasenlähmung und Secale cornutum. — Deutsche Klin. 19, 22, 24, 1870. Ref.: S. J., 1871, **150,** 272. V. H., 1870, II, 184.

294. Ruben, Subcutane Ergotin-Injectionen gegen Menorrhagien. — Deutsche Klin. 32, 1864. Ref.: S. J., 1869, **144,** 83.

[1]) Ein ausführliches Referat dieser Arbeit in deutscher Sprache hoffe ich im Drucke erscheinen zu lassen.

295. Runge, Max, Die Behandlung der Wehenschwäche unter der Geburt. — Therapeut. Monatshefte IV, I, 1890. Ref.: S. J., 1890, **227,** 57—58.

296. Russanow, Zwei Fälle von Vergiftung mit Mutterkorn. — Jeshenjedielnaja klinitscheskaja Gazeta, 1883, Nr. 3, Russisch.

S.

297. Saexinger, J., Ueber Anwendung von Secale cornutum während der Geburt. — Deutsche med. Wochenschr., 1885, Nr. 3. Ref.: V. H., 1885, II, 601.

298. Salkowski, E., Ueber den wirksamen Bestandtheil des Secale cornutum. — Berl. klinische Wochenschrift 17, p. 228.

299. Salomone-Marino, L'ergotina per uso epidermico nella cura delle neuralgie. — 8°, 10 pp. Palermo.

300. Satzawa, N., Mme, Ueber die Nothwendigkeit den Hebammen den Gebrauch von Mutterkorn zu verbieten zum Ziele der Verstärkung der Wehenthätigkeit und schnelleren Beendigung der Geburt. — Wratsch 1880, Nr. 19, p. 319 bis 320, Russisch.

301. Savignac, Delioux, Ueber Ersatzmittel des Mutterkorns in der geburtshülflichen Praxis. — Bull. de Thér. LXXXI, p. 289, Oct. 15, p. 337, Oct. 30, 1871. Ref.: S. J., 1873, **158,** 42—44.

302. Sawitzky, S. L., Ergotin bei Behandlung hartnäckiger Intermittensfälle. — Wratsch 1886, N. 52, p. 927—928. Russisch.

303. Schäfer (Bonn), Das Mutterkorn in wirksamer Form. — Berl. klin. Wochenschr. 21, p. 296. Ref.: V. H., 1881, I, 437.

304. Schatz, F., Die Anwendung des Secale cornutum während der Geburt. — Deutsche med. Wochenschr. Nr. 48. Ref.: V. H., 1884, II, 644.

305. Scheffer, Deux cas d'ergotisme aigu, observés chez la femme. — Soc. de méd. de Strasbourg. Ref.: Archiv de tocol. Sept. p. 759. V. H., 1884, II, 622.

306. Schiess-Gemuseus, Aneurysma orbitae, Exophthalmus. — Ergotininjection. Mon.-Bl. f. Augenheilkunde VIII, p. 56, Febr. und März, 1869. Ref.: S. J., 1870, **146,** 188.

307. Schilling, Friedrich, Prophylactisches Mittel gegen die Intoxicationserscheinungen seitens der Salicylsäure und des Chinins. — Bayer. ärztl. Intell.-Bl. Nr. 3, p. 25. Anwendung von Infus. Sec. corn. Ref.: V. H. 1883, I, 432.

308. Schücking, A., Zur Technik der Ergotinininjectionen. — Centr.-Bl. f. Gynäk., Leipzig 1888, XII, 114. Ref.: V. H., 1888, II, 685.

309. Schüller, Maximilian, Ueber die Einwirkung einiger Arzneimittel auf die Gehirngefässe. — Berl. klin. Wochenschrift 25, p. 295, 26, p. 305. Versuche u. A. mit Ergotin. Ref.: V. H., 1874, I, 521.

310. Schwalbe, Carl, Ueber subcutane Injectionen von Alkohol und ähnlich wirkenden Stoffen bei Erkrankungen der Blutgefässe. — Virchow's Archiv LXXVI, 3, p. 511, 1879. Ref.: S. J., 1880, **186**, 176—177.

311. Schwenniger, H., Ueber Secale cornutum und seine Wirkung. — Dissert. 8°, 34 pp., Göttingen 1876. Ref.: V. H., 1877, I, 424.

312. Semtschenko, D., Ueber die Wirkung des Ergotins auf die Milz. — Wratsch 1883, Nr. 20, p. 306—307. Russisch.

313. Shearer, J. Y., Diabetes and its treatment. — Philad. med. and surg. rep. March. 16. Anwendung von Ergotin. Ref.: V. H., 1872, II, 297.

314. Siemens, F., Psychosen bei Ergotismus. — Arch. f. Psychiatrie, 1881, XI. B., 108 und 366.

315. Solivetti, Alessandro, Ueber subcutane Injection von Ergotin bei Psychosen. — Arch. Ital. per le mel. nerv., XVIII, 1 e 2, p. 99. Genn. e Marzo 1881. Ref.: S. J., 1881, **191**, 170—171.

316. Speece, N. V., Normal Liquid Ergot in Bronchitis. — Medical Age, 1886, p. 413.

317. Speece, N. V., Liquid Ergot, Normal, in Venereal Diseases. — Medical Age, 1886, p. 413.

318. Spoof, Om Forgiftuingen med Secale cornutum, tragsjuken i Finland Akad. afh. Helsingfors. Ref.: V. H., 1872, I, 374.

319. Stapfer, H., Le seigle ergoté, est-il indiqué pendant l'accouchement et pendant l'avortement? — Union méd. Paris, 1886, 3 s. XLI, 97, 109.

320. Steinbach, Joseph, Ueber die Behandlung des Mastdarmvorfalls mit Ergotininjectionen. — Inaug.-Diss. Berlin. Ref.: V. H. 1876, II, 432.

321. Stewns, R. Humphrey, Therapeutic properties of normal liquid ergot. — Therapeutic Gazette, 1882, p. 14.

322. Stevens, C. W., Ergot in obstetrics. — Tr. Gynäc. Soc., Boston 1889, n. s., I, 256—261.

323. Stewart, Charles, Ergotin in subcutanerInjection gegen Magenblutung. — Edinb., med. Journ. XVII, p. 511 (CXCVIII), Dec. 1871. Ref.: S. J., 1872, **153**, 280—281. V. H., 1872, II, 147.

324. Stewart, Normal Liquid Ergot in Neuralgia. — Medical Age, 1889, p. 472.

325. Stoquart, Note sur les injections hypodermiques de teinture de seigle ergoté d'après la formule de Mr. Luton. — Mém. de méd. de Bruxelles, Août, p. 130. Ref.: V. H., 1884, I, 390.

326. Stumpf, M., Ueber die therapeutische Verwendung der Sclerotinsäure. — Arb. aus d. med.-klin. Inst. d. k. Ludwig-Maximilians-Univ. zu München. Leipzig 1884, I, 10—38 und Deutsches Arch. f. klin. Med. XXIV, 4—51, p. 416, 1879. Ref.: S. J., 1879, **184**, 119—121. V. H., 1879, I, 433.

327. Swiatlowski, Ueber eine Epidemie von Kriebelkrankheit. — Russisch. Wratsch 1880, Nr. 10 und 11; auch in Petersb. med. Wochenschr. 1880, Nr. 29, p. 239.

328. v. Swiderski, Subcutane Injectionen von Ergotin gegen Gebärmutterleiden. — Berl. klin. Wochenschr. 50 und 51, 1870. Ref.: S. J., 1871, **150**, 168—169. V. H., 1870, II, 510.

T.

329. Tanret, Charles, L'ergotinine crystallisée. — Bullet. de l'acad de méd. 34, p. 919. Ref.: V. H., 1877, I, 424.

330. Tanret, C., De l'ergotinine. — Ann. de chim. et de phys., Paris 1879, 5 s., XVII, 493—512.

331. Tanret, C., Sur les principes actifs du seigle ergoté, cornutine et ergotinine. — Bull. gén. de therapeut. etc., Paris 1885, CVIII, 224—228.

332. Tanret, C., Sur un nouveau principe immédiat de l'ergot de seigle: l'ergostérine. — J. de pharm. et chim., Pharm. 1885, 5. s. XIX, 225—227. Ann. de chim. et phys., Paris 1890, 6. s., XX, 289—297.

333. Tarnier, Rapport et discussion sur la question, si dans l'état actuel de la legislation il est possible l'autoriser, une sage femme à precisire du seigle ergoté pour un accouchement présentant de la gravité et à se faire delivrerce médicament par un pharmacien. — Bull. de l'Acad. Nr. 41, 42, 44. Ref.: V. H., 1871, I, 441.

334. Tepljaschin, Ueber Catarrhacta in Folge von chronischem Ergotismus. — Mittheilungen des III. Aerzte-

Congresses in Russland. Russisch. Ref.: Wratsch 1889, N. 4, p. 101.

335. Thomas, J. P., The therapeutic value of ergot. — Medical Progress, Dec. 1886.

336. Thomson, H., Klinische Erfahrungen über das Cornutin in der Geburtshülfe und Gynäkologie. — Central-Bl. f. Gynäk., Leipzig 1889, XIII, 172 bis 177. Ref.: S. J., 1889, **224**, 19.

337. Tichomirow, Secale cornutum, Bau, Entwicklungsgeschichte und Wirkung auf den Organismus der Hühner bei chronischer Vergiftung mit demselben. — Inaug.-Diss., Moscau 1873. Russisch.

338. Tichomirow, W., Zur Frage über die spectroskopischen Eigenschaften des Mutterkorns. — Pharm. Zeitschr. f. Russland, St. Petersburg 1885, XXIV, 241–247.

339. Torres, J., El uso del cornezuelo de centeno en litigio cientifico. — Siglo-méd., Madrid 1879, XXVI, 470 bis 473. An. Soc. ginec. espan., Madrid 1879, V. 97, 107.

340. Traub, Extractum Secalis cornuti (spirituosum neutrale.) – Vorschrift. Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1892, p. 22. Ref.: Pharmaceutische Post 1892, Nr. 8, p. 229; Pharmac. Zeitschr. f. Russland 1892, Nr. 12, S. 182.

341. Treor, Fred, Normal Liquid Ergot in Uterine Hemorrhages. — Therapeutic Gazette, 1880, p. 131.

342. Tscherbina, Ergotismus im Kreise Ostiersk in den Jahren 1870—71 und 1880—81. — Sdorowie 1881, Nr. 3 und 4. Russisch. Ref.: Wratsch 1881, p. 815. Russisch.

343. Tuczek, F., Ueber die Veränderungen im Centralnervensystem, speciell in den Hintersträngen des Rückenmarks, bei Ergotismus. – Arch. f. Psych., 1882, XIII. B., 99.

344. Tuczek, F., Zur Ergotismusepidemie im Regierungsbezirke Breslau. — Deutsche med. Wochenschr., Berlin 1884, X. B., 797.

345. Tuczek, F., Ueber die bleibenden Folgen des Ergotismus für das Centralnervensystem. – Archiv f. Psych., Berlin 1887, XVIII. B., 329—347.

U.

346. Ultzmann, R., Zur Therapie der Spermatorrhöe. – Wiener medic. Presse XVII, 18, 19, 1876. Anwendung von Extr. Sec. cornuti. Ref.: S. J. 1877, **173**, 238.

347. Ungefug, Ueber die Kriebelkrankheit und den Leichenbefund nach derselben. — Casper's Vierteljahresschr. IX, 1886, p. 11.

V.

348. Valcárcel, L., El cornezuelo de centeno. — Geniomed.-quir., Madrid, 1879, XXV, 276, 290, 303, 319, 332.

349. Valls, M., Juicio critico é indicaciones del cornezuelo de centeno durante el trabaio del parto. — Independ. méd., Barcelona 1888—89, XX, 153, 169, 177.

350. Veit, Schädelfissur bei normalem Becken durch Darreichung von Secale cornutum. — Zeitschr. f. Geburtshülfe und Gynäkologie, Bd. III, Heft II. Ref.: V. H., 1878, I, 489.

351. Verardini, F., Mittheilung der Akademie der Wissensch. zu Bologna über die Wirkung des Ergotin. — Journ. de Brux. XLIV, p. 533, Juin 1867. Ref.: S. J., 1867, **135**, 163.

352. Vogt, Paul, Ueber die Behandlung der Varicen durch subcutane Ergotininjectionen. — Berl. klin. Wochenschrift Nr. 10. Ref.: V. H., 1872, II, 360.

W.

353. Walker, J. E. W., Normal Liquid Ergot as a Cure for Hydrocele. — Therapeutic Gazette, 1883, p. 352.

354. Ward, A. G., Normal Liquid Ergot in Obstetrics generally. – Therapeutic Gazette 1880, p. 270.

355. Watson, Normal Liquid Ergot in Uterine Fibroids. — Medical Age, 1889, p. 247.

356. Watts, C. W., Normal Liquid Ergot in Obstetrics generally. — Medical Age, 1887, p. 467.

357. Wernich, A., Ergotin. — Virchow's Archiv LVI, 1872.

358. Wernich, A., Ueber den wirksamen Bestandtheil des Mutterkorns. — Centralbl. f. d. med. Wissenschaft 54, p. 915. Ref.: V. H., 1873, I, 387.

359. Wernich, A., Ueber die phys. und therap. Wirkungen des Mutterkorns. — Virchows Archiv 1873, LVI, p. 505. Ref.: S. J., 1873, **160**, 121. V. H., 1873, I, 387.

360. Wernich, A., Ueber eine geburtshülflich wichtige physiolog. Nebenwirkung des Mutterkorns. — Centralbl. f. d. med. Wissensch., Nr. 23. Ref.: V. H., 1873, II, 640.

361. Wernich, A., Ueber Mutterkorn in gynäkologisch-obstetricischer Beziehung. — Med. Centr.-Bl. XI, 23, 1873. Ref.: S. J., 1873, **159**, 47—49.

362. Wernich, A., Ueber Prüfung und Herstellung brauchbarer Ergotinpräparate. — Berl. klin. Wochenschr. 13, p. 154. Ref.: V. H., 1874, I, 484.

363. Wernich, A., Einige Versuchsreihen über das Mutterkorn. — S.-A. aus Beiträge für Geburtsh. und Gyn. Hsgb. von der Gesellschaft für Geb. in Berlin. Bd. III, Heft 1, 1874. Ref.: V. H., 1872, II, 662.

364. Whittle, Zur Verhütung und Behandlung der Blutungen in der Nachgeburtsperiode. — Brit. med. Journ., Sept. 27, Nov. 1, 22, 29, Dez. 6, 20, 27, 1873. Ref.: S. J., 1874, **162**, 42.

365. Williams, P. C., The use of ergot in obstetrico. — Maryland, M. d., Balt., 1889—90, XXII, 327—331.

366. Williamson, J. M., On fifty cases of haemoptysis treated with Ergot. — Lancet, Nov. 13. Ref.: V. H., 1875, II, 197.

367. Winckel, Fehling, Ergotinbehandlung. — Verh. der gyn. Section der 57. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Magdeburg. Ref.: Arch. f. Gyn., Bd. XXV. V. H., 1884, II, 622.

368. Woakes, Edward, Nutzen des Secale cornutum gegen Neuralgie. — Brit. med. Journ., Oct. 3, 1868. Ref.: S. J., 1869, **142**, 163—164.

369. Wood, H. C., Contribution to our knowledge of the vaso-motor action of ergot. — Philad., med. Times 1874, May 16, p. 519.

Y.

370. Yeats, W., On the influence of ergot of rye in a case of epilepsy with mania. — Med. Times and Gaz., July 13, p. 36. Ref.: V. H., 1872, II, 14.

371. Yvon, Sur un extrait de seigle ergoté pour injection hypodermique. — Bull. gén. de thérap., Juill. 30, p. 79. Ref.: V. H., 1877, I, 424.

Z.

372. Zweifel, Ueber das Secale cornutum. — Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., Bd. IV, Heft 5 u. 6, S. 409. Ref.: V. H., 1875, I, 491.

Tafelerklärung.

Vorbemerkung. Vor der Fütterung mit Secale cornutum oder dessen Bestandtheile wurden die Hähne photographirt, darauf von Herrn Stud. Konstantin Podolinsky die Photographien ausgemalt. Sobald die Hahnenkämme an ihrer Farbe etwas Abnormes aufwiesen, wurde vom Zeichner mit naturtreuen Farben ein neues Bild gemalt. — Der Kropf (Fig. 6) wurde sofort nach der Section photographirt und ebenfalls die einzelnen Farben naturtreu auf das Bild aufgetragen.

Fig. 1—5 stellt die auf obengenannte Weise gewonnenen Bilder des Hahnenkammes des Versuchsthieres 29 (p. 19) dar.

Fig. 1. Hahnenkamm vor der Fütterung mit Sphacelinsäure am 19. XI. 1889.
Fig. 2. Status am 22. XI. 1889 (p. 19).
Fig. 3. Status am 23. I. 1890 (p. 19).
Fig. 4. Status am 24. II. 1890 (p. 19).
Fig. 5. Status am 13. XI. 1890 (p. 20).
Fig. 6. Kropf eines secirten Hahnes (Versuch 15). Cf. Sectionsbefund auf p. 13.

V.

Ueber die Zusammensetzung der Ergotinsäure.

Von

Mag. **Nikolai Kruskal** aus Kowno.

In der vorstehenden Arbeit des Herrn Grünfeld ist eine Mittheilung von Voswinkel[1]) erwähnt worden, wonach die Sclerotinsäure nichts anderes sein soll, als Mannan. Wenn dies wahr ist, so kann auch die Ergotinsäure, welche nach Prof. Kobert ja nichts anderes ist, als „das Wirksame in der Sclerotinsäure", nur ein Kohlehydrat sein. Der Verdacht, dass es sich bei der Ergotinsäure um ein Kohlehydrat handeln könne, wird dadurch rege gemacht, dass Prof. Kobert aus derselben durch Behandeln mit Säure in der Hitze eine Glycose darstellen konnte. Aus diesem Grunde dürften die nachstehenden fragmentarischen Notizen, welche übrigens lange vor der Arbeit von Voswinkel entstanden sind, nicht uninteressant sein.

Es hat selbstverständlich nur Sinn, ein solches Präparat der Ergotinsäure chemisch zu untersuchen, welches pharmakologisch sich als äusserst wirksam erwiesen hat. Als ein solches wurde mir von Prof. Kobert ein von E. Merck mit besonderer Sorgfalt genau den Vorschriften Zweifel's entsprechendes Präparat übergeben, das schon zu einer Reihe von Versuchen an Kalt- und Warmblütern gedient hatte und alle die Wirkungen in hohem Grade besass, welche Zweifel und Kobert angegeben haben.

Dasselbe enthielt 2,5% Asche, welche aus CaO, MgO, Fe^2O^3, SO^3 und Spuren von Chlor bestand. Die von Dragendorff und Podwyssotzki analysirte Sclerotinsäure enthielt 3,6—3,7% Asche.

In der wässerigen Lösung der Ergotinsäure liess sich weder polariskopisch noch chemisch direct Zucker nachweisen. Beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren wurde dagegen eine Glycose gebildet, welche aber nicht Traubenzucker ist. Ein in Wasser unlöslicher

---

[1]) Pharm. Centralhalle **12**, 1891, Nr. 38, p. 531.

Körper entsteht bei der Spaltung mit Mineralsäure aber nicht. Mit Phosphorwolframsäure lässt sich sowohl die Ergotinsäure an sich wie ihr beim Kochen mit Mineralsäure neben Glycose entstehendes Spaltungsproduct aus saurer Lösung ausfällen. Dasselbe ist stickstoffhaltig.

Die Elementaranalyse der Ergotinsäure im offenen Rohre mit vorgelegten Spiralen von reducirtem Kupfer ergab (nach Abrechnung der Asche) folgende Werthe. Das Trocknen geschah bei 105° C.

Analyse I.
0,155 g trockene Substanz lieferte
0,261 g CO^2 = 0,071 g C = 45,8% C und
0,090 g H^2O = 0,010 g H = 6,4% H.

Analyse II.
0,274 g trockene Substanz lieferte
0,462 g CO^2 = 0,126 g C = 45,9% C und
0,162 g H^2O = 0,018 g H = 6,5% H.

Analyse III.
0,288 g trockene Substanz lieferte
0,474 g CO^2 = 0,130 g C = 45,4% C und
0,162 g H^2O = 0,018 g H = 6,2% H.

Als Mittel aus diesen drei Analysen ergiebt sich

C = 45,70% und H = 6,38%.

Der Stickstoffgehalt wurde nach der Methode von Kjeldahl bestimmt. Als oxydirende Flüssigkeit diente ein Gemisch von conc. H^2SO^4 mit 25% P^2O^5. Auch hier ist bei den Analysen die Asche bereits abgerechnet.

Analyse IV.
0,210 g trockene Substanz ergab
0,0142 g N = 6,70%.

Analyse V.
0,205 g trockene Substanz ergab
0,0128 g N = 6,24%.

Das Mittel beider Analysen ergiebt

6,47% N.

Weiter stand mir eine ganz kleine Quantität von Ergotinsäure zur Verfügung, welche im Laboratorium des verstorbenen Th. Schuchardt für Prof. Kobert dargestellt worden war. Sie erwies sich an Thieren ebenfalls wirksam, aber bei Weitem nicht so stark als die von E. Merck dargestellte. Der Aschengehalt derselben betrug 8,2%, war also wesentlich höher als bei dem ersten Präparate.

Analyse VI.
0,225 g trockene, aschefrei gerechnete Substanz ergab
0,371 g CO^2 = 0,1011 g C = 44,93% C und
0,137 g H^2O = 0,0152 g H = 6,75% H.

Zu einer Stickstoffbestimmung reichte die Substanz leider nicht mehr hin. Der Schmelzpunkt der von Merck bezogenen Ergotinsäure liegt zwischen 154 und 158° C. Vor dem Schmelzen bläht sich das Präparat stark auf.

An der Fortsetzung dieser Untersuchungen wurde ich theils durch die Kostspieligkeit des Materials, theils durch meine Uebersiedelung nach den Vereinigten Staaten Nordamerikas gehindert. Immerhin scheinen mir diese Analysen genügend zu folgenden Schlüssen:

1. Die Ergotinsäure ist mit dem Mannan von Voswinkel nicht identisch, ja mit ihr wohl kaum in erheblichem Grade ver-

unreinigt. Das Mannan ist stickstofffrei, während die Ergotinsäure über 6% N enthält. Das Mannan ist unwirksam, während von der Ergotinsäure schon 0,01 erhebliche Wirkungen bedingen.

2. Die Ergotinsäure ist aber auch nicht mit der Sclerotinsäure von Dragendorff und Podwyssotzki identisch, denn diese Sclerotinsäure[1]) weicht in ihrer Zusammensetzung von der in Rede stehenden Säure wesentlich ab.

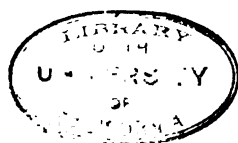
	Sclerotinsäure	Ergotinsäure
C	40,0%	45,70%
H	5,2%	6,38%
N	4,2%	6,47%
O	50,6%	41,45%
Asche	3,6—3,7%	2,5%

Dragendorff und Podwyssotzki stellen für die von ihnen gemeinsam dargestellte Sclerotinsäure drei Formeln auf, nämlich $C^{12}H^{19}NO^{9}$ oder $C^{12}H^{19}NO^{10}$ oder $C^{12}H^{15}NO^{7}$. Die von mir für die Ergotinsäure gefundenen Werthe entsprechen ungefähr der Formel $C^{15}H^{28}N^{2}O^{10}$, welche 45,45% C, 7,07% H, 7,07% N und 40,41% O verlangt. Es fällt mir nicht ein, diese Formel als definitive bezeichnen zu wollen; sie soll nur der ungefähre Ausdruck der von mir gefundenen Werthe sein.

Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen unseres Institutes sein, obige Formel zu prüfen, die Spaltungsproducte der Ergotinsäure rein darzustellen und eine zu obiger Formel passende Spaltungsformel aufzustellen. Leider ist diese Aufgabe ohne pharmakologisches Interesse, da die bei der Spaltung der Säure entstehenden Substanzen keine pharmakologische Wirkung mehr besitzen. Die Ergotinsäure ist nach Kobert und nach Grünfeld innerlich genommen zwar auch wirkungslos, aber sie entfaltet doch wenigstens bei intravenöser und subcutaner Beibringung interessante — wenn auch therapeutisch werthlose — Wirkungen. Den Spaltungsproducten wohnen also nicht einmal solche mehr inne.

Von viel grösserem pharmakologischen Interesse für unser Institut wird es sein, die Sphacelinsäure und das Cornutin in krystallisirter Form darzustellen und zu analysiren. Jedoch sind zu dieser ungemein kostspieligen Aufgabe die Mittel eines Krösus nöthig, über welche weder ich noch Prof. Kobert noch unsere sehr arme Universität Dorpat zu verfügen in der Lage sind.

---

[1]) Es giebt noch eine zweite Art der Sclerotinsäure, zu welcher die Vorschrift nicht von Dragendorff und Podwyssotzki, sondern von letzterem allein herrührt. Mir sind jedoch weder chemische Analysen noch damit angestellte grössere pharmakologische Versuchsreihen bekannt geworden.

Grünfeld Mutterkorn.

Lith. Anst. v. A. Eckstein, Stuttgart

ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

IX.

MIT DREI FARBIGEN TAFELN.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1893.

SEINEM HOCHVEREHRTEN COLLEGEN UND FREUNDE

HERRN PROFESSOR DR. M. V. NENCKI,

DIRECTOR DER CHEMISCHEN ABTHEILUNG DES KAISERLICHEN INSTITUTES
FÜR EXPERIMENTELLE MEDICIN ZU ST. PETERSBURG,

IN AUSGEZEICHNETER HOCHACHTUNG

GEWIDMET

VOM

HERAUSGEBER.

Inhaltsverzeichniss.

I. Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens des Eisens im thierischen Organismus. Von A. Samojloff.

II. Ein Beitrag zur Pharmakologie des Silbers. Von demselben.

III. Ueber die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem thierischen Organismus. Von A. Lipski.

IV. Zur Kenntniss der Wirkung der Zinksalze. Von A. Sacher.

I.

Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens des Eisens im thierischen Organismus.

Von

Alexander Samojloff aus Odessa.

I. Literarische Uebersicht.

Es hiesse Eulen nach Athen tragen, wollte ich auf die biologische Bedeutung des Eisens für den Organismus des Menschen und der höheren Thiere hinweisen. Nichtsdestoweniger ist die genaue Feststellung der Eisenmenge des Harnes und der Galle buchstäblich erst eine Errungenschaft der letzten Tage; ja die Frage nach dem Kreislauf des Eisens ist sogar noch jetzt nicht gelöst. Bis vor kurzer Zeit hatte die Wissenschaft über die erste principielle Grundfrage jeder pharmakologischen und therapeutischen Forschung, nämlich über die der Resorption des Eisens nicht einmal eine annähernd richtige, auf Thatsachen sich stützende Vorstellung. Dass von einer wissenschaftlichen Therapie sowie von einer wissenschaftlichen Erklärung der empirisch gefundenen Therapie unter solchen Umständen bisher kaum die Rede sein konnte, begreift sich von selbst.

In den letzten Jahren ist nun eine Reihe von Arbeiten erschienen, die etwas Klarheit in dieses dunkle Gebiet gebracht haben: einige Probleme scheinen sogar gelöst zu sein, andere sind der Lösung nahe. Dieses Verdienst gebührt unter Anderen auch einigen Forschern, welche mit unserer Hochschule in Verbindung stehen oder gestanden haben, ich nenne z. B. Carl Schmidt (1), G. Bunge (2), und eine ganze Reihe Arbeiten*) aus dem physiologischen und pharmakologischen Institute zu Dorpat. Was die Literatur der Eisenfrage im Speciellen anbetrifft, so verweise ich auf die im siebenten und achten Bändchen der Arbeiten unseres Institutes abgedruckten Untersuchungen von Da-

---

*) Die eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf das am Ende der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

maskin, Kumberg, Busch, Stender und Anselm, in denen diese erst kürzlich ausführlich besprochen wurde, so dass ich hier nur das Wichtigste davon in kurzen Zügen berühren werde, soweit es zum Verständniss meiner eigenen Versuche unbedingt nöthig ist.

Das Verdienst, die Eisenfrage aufs Neue angeregt zu haben, gebührt Prof. Kobert (22), der 1883 im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, gestützt auf die Versuche von H. Meyer und Williams (52) sowie auf seine eigenen die These aufzustellen wagte: „Bei innerlicher Darreichung von (officinellen) Eisenpräparaten findet eine Resorption derselben nicht statt." Erst nach mehreren Jahren fand er hinsichtlich dieser Behauptung Unterstützung durch G. Bunge. „Es scheint," heisst es in dem 1889 erschienen Lehrbuche des letzteren, „dass die anorganischen Eisenverbindungen gar nicht resorbirt werden."

Was die Pharmakologen und die kritischen unter den Therapeuten schon lange stillschweigend vermuthet, die unkritischen aber nicht im Entferntesten geahnt hatten, dass nämlich der Behandlung mit anorganischen Eisenpräparaten der feste Boden fehlt, weil noch von Niemanden der Beweis für die Resorbirbarkeit der letzteren geführt wurde, das hatten Bunge und Kobert öffentlich vor der ganzen medicinischen Welt auszusprechen gewagt. Die mit der Darreichung anorganischer Fe-Präparate erzielten Heilerfolge versuchte Bunge auf eine andere, von der Resorbirbarkeit unabhängige Weise zu erklären. Den sicheren Beweis für die gänzliche Unresorbirbarkeit der anorganischen Fe-Verbindungen hat aber Bunge nicht erbracht, was auch für die Zeit, als er sein Buch schrieb, unmöglich war; es fehlten noch damals fast gänzlich die Kenntnisse der Ausscheidungswege des circulirenden Eisens, und deshalb sagt er auch: „Die Frage nach der Resorbirbarkeit der Eisenverbindungen lässt sich nicht entscheiden, solange die Vorfrage nach den Ausscheidungswegen des Eisens nicht sicher entschieden ist."

Als das Organ, an welches man in Bezug auf die Ausscheidung des Eisens zunächst appelliren muss, ist die Niere zu nennen. Den älteren Angaben zufolge, namentlich denen von Tiedemann und Gmelin (3), enthält der menschliche Harn immer Eisen und zwar in einer organischen Verbindung, so dass es erst nach der Veraschung nachgewiesen werden kann. Was die Menge des Eisens im 24stündlichen Menschenharne anbetrifft, so widersprechen sich die Angaben der Autoren sehr bedeutend. So fanden Hamburger (4) 7,6 bis 14,5 mg Fe, C. F. Müller (5) 7,0—15,0 mg Fe, Walter (6) 0,9 bis 10,1 mg Fe, Gottlieb (7) 2,59 mg Fe im Harne pro 24 Stunden und schliesslich fand Socin (8), dass die Eisenmenge des filtrirten Harnes unbestimmbar gering sei. Fast zu gleicher Zeit mit der Socin'schen Arbeit ist diejenige von N. Damaskin (9) erschienen, die mit Zuhülfenahme einer einwurfsfreien, von diesem Autor ausgearbeiteten Methode, als Tagesmenge des Fe im menschlichen Harne 0,5—1,5 mg fand; in dieser Arbeit sind auch zum grössten Theil die Fehler der früheren Autoren aufgeklärt, die andere Zahlen aufgestellt haben. Die Zahlen von Damaskin wurden später von Kumberg (9) und Busch (9) geprüft und als richtig anerkannt. Brauchbare Zahlen für die vom Menschen bei eisenfreier Kost mit dem Kothe pro Tag abgegebenen

Eisenmengen, die man an den herumreisenden „Hungermenschen" mit Leichtigkeit hätte gewinnen können, lagen leider bisher nicht vor und konnten daher für die nachstehende Betrachtung nicht mit verwerthet werden ([29]). Alle genannten Autoren, Hamburger, Müller, Walter, Gottlieb und Kumberg, haben daher lediglich auf Grund der von ihnen festgestellten Normalzahl des Eisens im menschlichen Harn versucht, den Einfluss der gewöhnlichen per os dargereichten Eisenpräparate zu studiren, um daraus einen Schluss auf die Resorbirbarkeit des Eisens zu ziehen. Von einigen Meinungsverschiedenheiten abgesehen, sprechen sich diese Forscher dahin aus, dass die Fe-Präparate der Pharmakopöen bei innerlichem Gebrauch einen merklichen Einfluss auf die Fe-Menge des Harnes nicht zeigen.

Dies kann man entweder dadurch erklären, dass man annimmt, das Eisen der genannten Präparate sei unresorbirbar, oder dadurch, dass man es zwar resorbirt werden, aber an anderer Stelle als in der Niere zur Ausscheidung gelangen lässt. Beide Ansichten haben ihre Vertreter gefunden. Scherpf ([10]), Dietl und Heidler ([11]), Rossbach-Nothnagel ([12]), Harnack ([13]) u. A. gehen von der Annahme aus, dass sich auch unlösliche Eisenverbindungen im Magen auflösen, und nehmen an, dass die salzsaure Lösung direct resorbirt wird, im Darm dagegen das Eisen in Alkalialbuminat umgewandelt und als solches aufgenommen wird. Andere Autoren, wie Buchheim ([14]) und Podwyssotzki ([15]) verlegen den Hauptort für die Resorption fast ausschliesslich in den Magen. Diesen Ansichten steht eine andere gegenüber, deren Anhänger nur für Nahrungseisen eine Resorption gelten lassen, die gewöhnlichen Eisenpräparate dagegen als unresorbirbar erklären; dieser Ansicht sind Kletzinski ([16]), Luton ([17]), Bunge ([18]), Kobert ([19]), Neumeister ([54]) u. A.

Bunge fand im Eidotter eine Substanz „Hämatogen", die eine eisenreiche Eiweissverbindung aus der Gruppe der Nucleoalbumine darstellt, und für die fast ausschliesslich er die Resorbirbarkeit vom Darme aus anerkennt. Prof. Kobert hat in letzterer Zeit zwei eisenhaltige, fast geschmacklose Eiweissverbindungen, Hämol und Hämogallol, aus Blut dargestellt, deren Studium zwar noch fortgesetzt wird; nichtsdestoweniger muss von diesen Substanzen aber schon jetzt ganz bestimmt angenommen werden, dass sie an Resorbirbarkeit alle bis jetzt bekannten Präparate übertreffen. Zum Mindesten möchte ich dies vom Hämogallol behaupten. Busch ([20]) nämlich untersuchte die Harneisenmenge bei innerlicher Eingabe von eiweissartigen Fe-Verbindungen, wie Hämatin, Hämoglobin und Hämogallol, wobei sich ein sehr beachtenswerthes Resultat ergeben hat: das Hämogallol wurde so ausserordentlich resorbirt, dass die Harneisenmenge um mehr als 150 % sich steigerte. Die Annahme einer Resorption nur für organisch gebundenes Eisen wird auch durch eine nach Busch erschienene Arbeit bestätigt: Pio Marfori ([21]) hat auf experimentellem Wege gefunden, dass die von ihm dargestellte, allerdings sehr schlecht schmeckende Eisenalbuminverbindung sehr gut resorbirt wird, während anorganische Eisenpräparate ohne resorbirt zu werden den Darm passiren. Noch auf einen Punkt möge hier hingewiesen werden. Kobert ([22]) und Cahn ([23]) wiesen nach, dass nicht ätzende Manganverbindungen vom Darme aus vollständig unresorbirbar sind, wenn man die Thiere syste-

matisch an das Mangan gewöhnt; füttert man dagegen Thiere mit Mangan, ohne sie vorher daran zu gewöhnen, so gehen sie regelmässig an Erscheinungen eines acuten Darmcatarrhes zu Grunde und im Harn lässt sich dann Mangan in reichlicher Menge nachweisen. Wenn Analogieschlüsse überhaupt erlaubt sind, so darf man auf Grund der nahen Verwandtschaft des Eisens mit dem Mangan schliessen, dass gelegentlich auch anorganische Präparate, falls sie die Darmschleimhaut reizen und einen acuten Darmcatarrh erzeugen, resorbirt werden können. Wendet man aber anorganische, nicht reizende Präparate an, wie dies Kumberg (9) bei seinen Untersuchungen gethan hat, so erweisen sie sich als vollständig unresorbirbar, wenigstens wenn man die Harneisenmenge als Mass der Resorbirbarkeit betrachtet.

So weit über die Niere als Ausscheidungsorgan für das Eisen, sowohl unter normalen Verhältnissen als auch bei innerlicher Darreichung von Eisenpräparaten, und die sich daran anknüpfenden Betrachtungen.

Gehen wir nun zu den Ausscheidungsverhältnissen des Eisens bei subcutaner resp. intravenöser Application desselben. Nach übereinstimmender Angabe fast aller Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, wie A. Mayer (24), Kölliker und Müller (25), Quincke (26), Glaevecke (27), Jacobj (28) wird das Eisen auch in diesem Falle sicher durch die Niere ausgeschieden, aber nur zum kleinsten Theil, und darin sind auch fast alle Autoren einig. Nach Jacobj (28) beginnt die Eisenausscheidung durch den Harn, soweit der Nachweis mit $(NH_4)_2S$ gelingt, schon nach 20 Minuten und nach 3 Stunden ist sie beendet; ihre Dauer ist im Allgemeinen an die Anwesenheit des im Blute auf $(NH_4)_2S$ reagirenden Eisens gebunden. Was die Menge des auf diese Weise ausgeschiedenen Eisens anbetrifft, so gelang es Jacobj höchstens 5 % des injicirten Eisens im Harne wieder zu finden. Wenn diese Zahl auch nur einen ungefähren Ausdruck der ausgeschiedenen Fe-Menge darstellt, so unterliegt es dennoch keinem Zweifel, dass die Niere nur den kleinsten Theil des subcutan oder intravenös injicirten Eisens im Harn wieder erscheinen lässt; der andere grösste Theil muss entweder auf eine andere Weise den Körper verlassen, z. B. durch den Darm, oder er wird im Körper auf irgend welche Weise festgehalten, und hier müsste man an die Leber denken.

Vom Darm behaupteten schon Bidder und C. Schmidt (1), dass er vorzugsweise den Ort der normalen Eisenausscheidung darstelle, da der Eisengehalt der Fäces im hungernden Zustande der Thiere sich zur gleichzeitig ausgeschiedenen Harneisenmenge wie 6—10 : 1 verhalte und der Gehalt des trockenen Darmepithels an Eisen 0,46 % betrage. Dagegen behauptete Dietl (29), dass die Leber das Organ sei, dem das Ausscheidungsgeschäft des Eisens zukommt, und zwar geschehe dies vermittelst der Galle. Zaleski (30) ist sogar der Meinung, dass das Eisen ausschliesslich durch die Leber ausgeschieden wird; Aehnliches behauptet auch E. Wichert (31). In neuerer Zeit vertritt diese Meinung Funke (32). Auch auf anderem Wege, per exclusionem sozusagen, könnte man an die Leber als Excretionsorgan für das Eisen, denken. So konnten Kölliker und Müller (25) nach subcutaner Injection bedeutender Eisensalzen das Eisen im Magen und Darm nicht wieder auffinden. Ferner konnte Quincke (33) nach In-

jection bedeutender Eisenmengen ins Blut kein Eisen im Secrete Thiry'scher Darmfisteln nachweisen. Gegen diesen Versuch wendet sich aber mit Recht Bunge (2), indem er sagt: „Auch braucht die Eisenausscheidung ja nicht in allen Abschnitten des Darmes vor sich zu gehen." Ferner hat Glaevecke (27) bei seinen mikroskopischen Untersuchungen kein Eisen im Darm finden können. Wenn somit sehr viele Thatsachen dafür zu sprechen schienen, die Leber als Excretionsorgan des Eisens zu bezeichnen, so bestanden andererseits, wie schon oben angedeutet wurde, schon längst schwerwiegende Gründe für den Darm als Ausscheidungsstätte des Eisens. Im vorigen Jahre sind nun noch einige weitere sehr bedeutende Arbeiten erschienen, die, im besten Einklange mit einander stehend, neues Licht in dieses dunkle Gebiet gebracht haben, so dass einige Fragen definitiv entschieden zu sein scheinen.

Eine der sehr wichtigen Arbeiten in dieser Hinsicht ist die von R. Anselm (32). Dieser Autor hat auf Grund der von Damaskin ausgearbeiteten quantitativen Bestimmungsmethode des Eisens, den Eisengehalt der Galle an einem Gallenfistelhund festzustellen versucht. Er untersuchte den Eisengehalt der Galle sowohl unter normalen Ernährungsverhältnissen des Hundes, als auch nach innerlicher und subcutaner Einverleibung verschiedener Eisenpräparate.

Auf Grund sorgfältiger und ausgedehnter Versuche kommt R. Anselm zum Schluss, dass trotz der ungeheuren Fe-Menge, die dem Hunde eingeführt wurde, der Eisengehalt der Galle, der überhaupt sehr gering ist, sich fast auf einer constanten Höhe erhält. Dieses Resultat wird auf immer für die Frage über die Circulation des Eisens von Wichtigkeit bleiben. Fest zu halten ist aber, dass Anselm's Resultate nur die Excretion des eingeführten Eisens durch die Galle vollständig negiren, nicht aber, dass die Leber in irgend einer Beziehung zur Ausscheidung desselben steht. Es ist vielmehr äusserst wahrscheinlich, dass dieses Organ in dieser Beziehung die wichtigste Rolle spielt; daran muss man schon a priori auf Grund derjenigen Kenntnisse, die wir über die Functionen der Leber überhaupt besitzen, denken. Dass die Gruppe der schweren Metalle sich in der Leber anhäuft, ist eine altbekannte Thatsache; ich erinnere an dieser Stelle an das Verhalten des Bleies nach Annuchat (35), des Kupfers nach Ellenberger und Hofmeister (36), des Quecksilbers nach Ludwig (37) und des Mangans nach Cahn (23). Was das Silber anbetrifft, so werde ich in einer weiter hinten in diesem Bändchen folgenden Arbeit zu beweisen versuchen, dass auch dieses Metall sich in der Leber anhäuft. Kurz es liegt auf der Hand, dass das Eisen sich in der Leber anhäufen kann; den directen chemischen Beweis dafür hat aber erst Jacobj (38) in seiner schönen Arbeit erbracht. „Von dem ins Blut injicirten Eisensalz wird innerhalb der nächsten Stunden nach der Injection nur ein sehr kleiner Theil (etwa 10 %) mit dem Harn, Darmsecret und der Galle ausgeschieden, die Hauptmasse (gegen 50 %) wird in der Leber, der Rest in anderen Organen (Milz, Niere, Darmwand) deponirt, und zwar ist diese Ablagerung innerhalb 2—3 Stunden beendet, so dass nach dieser Zeit das Blut von dem eingeführten Metall befreit ist." Wenn wir diese schwerwiegende Thatsache mit voller Anerkennung annehmen, so muss

man doch zugestehen, dass durch Jacobj's Arbeit noch nicht Alles für die Aufklärung des Endschicksals des ins Blut resp. subcutan gespritzten Eisens gethan ist: es bleibt uns unbekannt, was mit dem in der Leber deponirten Eisen geschieht, und wohin es dann schliesslich gelangt. Gleich nach Jacobj's Arbeit erschienen zwei Arbeiten, eine von Stender ([20]), auf die ich später zu sprechen komme, und eine von Gottlieb ([39]), in denen man eine Antwort auf diese Fragen findet. Vor Allem werden durch Gottlieb's Untersuchungen die Ergebnisse von Jacobj vollständig bestätigt, indem ersterer zum Schluss kommt, „dass nach protrahirter Einführung des Eisens in den Kreislauf die grösste Menge des Metalls sich in der Leber wiederfindet". Was aber in der Gottlieb'schen Arbeit das grösste Interesse beansprucht, ist die Untersuchung über das Endschicksal des eingeführten Eisens. Gottlieb injicirte einem Hunde subcutan 100 mg Fe, und untersuchte darauf die Fäces auf Fe-Gehalt; innerhalb 28 Tagen nach der ersten Eiseninjection erschienen im Darm 183,1 mg Fe, die Normalausscheidung für 28 Tage (nach Vor- und Nachperiode berechnet) beträgt beim selben Hunde ceteris paribus 86,2 mg, folglich hat der Hund im Laufe von 28 Tagen von dem ihm subcutan beigebrachten 100 mg Fe, durch seinen Darm 96,9 mg Fe ausgeschieden. Dieser classische Versuch wird in der Frage der Circulation des Eisens für immer hohen Werth behalten.

Nach Anselm's, Jacobj's und Gottlieb's Untersuchungen könnte man sich folgende Vorstellung über die Schicksale des Eisens bilden: Das subcutan in nicht ätzender und keine Gerinnung verursachender Form injicirte Eisen wird zum grössten Theil in der Leber deponirt; durch die Galle wird es aus der Leber aber nicht ausgeschieden; es gelangt vielmehr auf eine uns noch nicht näher bekannte Weise und wohl nicht in gelöster Form langsam wiederum in den Kreislauf, um schliesslich definitiv aus dem Organismus durch den Darm ausgeschieden zu werden.

Das sind die Resultate, die bis jetzt auf rein chemischem Wege betreffs der Eisenfrage erzielt wurden.

Ausser der Methode der chemischen Analyse giebt es aber eine andere Untersuchungsmethode, die Methode der makro- und namentlich der mikrochemischen Reactionen, die auch zum Ziele führen kann und zum Theil schon zum Ziele geführt hat. Dieser Methode fehlt allerdings die chemische Genauigkeit, sie operirt nicht mit Zahlen. Dafür ist sie aber im Stande, uns eine klare Einsicht in alle Feinheiten des Vorganges selbst, in die Art und Weise, wie das Eisen in die Leber gelangt, was aus ihm wird, wohin es später gelangt, und in welcher Weise es schliesslich ausgeschieden wird, zu geben.

Diese Methode benutzte hauptsächlich Quincke ([40]), obgleich Perls sie schon vor ihm gekannt zu haben scheint. Quincke erzeugte bei Thieren durch Transfusion gleichartigen Blutes eine künstliche Plethora, wodurch bekanntlich ein Zerfall der rothen Blutkörperchen und nachfolgende Eisenablagerung in verschiedenen Organen eintreten; darauf wurden die aus den Organtheilen angefertigten mikroskopischen Schnitte mit $(NH_4)_2S$ behandelt und studirt. Die Leber zeigte immer Eisenanwesenheit und zwar färbte sich die Peripherie der Acini dunkler

als das Centrum. Das Eisen repräsentirte sich in Form feiner schwarzer Körner, die ihren Sitz innerhalb der Lebercapillaren hatten und von Quincke als weisse Blutkörperchen gedeutet wurden; die Leberzellen selbst waren frei von Eisen. In der Milz fand Quincke Eisenablagerung sowohl in den weissen Blutkörperchen als auch in den Pulpazellen; der Magendarmcanal wurde nicht untersucht, und die Niere ergab ein negatives Resultat.

Glaevecke ([27]) injicirte den Thieren Eisen in Form der organischen Salze unter die Haut und mikroskopirte dann die Eisenablagerungen in verschiedenen Organen. Die Leber zeigte nach diesem Autor ein verschiedenes Aussehen je nach der seit der Injection verflossenen Zeit. In den ersten 9 Stunden fand Glaevecke alle Zellen diffus gefärbt und von kleinen Körnchen durchsetzt; später verschwinden die Körnchen und die diffuse Färbung beschränkte sich nur auf die Peripherie der Leberläppchen, um dann allmählig ganz zu schwinden. Die Niere zeigte Eisenablagerung in den geraden und gewundenen Harncanälchen, während die Glomeruli, wie auch schon Kobert 1883 angegeben hat, stets eisenfrei waren. Wie die Leber zeigte auch die Niere dasselbe Verhalten der Abhängigkeit der Eisenmenge von der nach der Injection verflossenen Zeit. Milz und Magendarmcanal ergaben nach Glaevecke ein negatives Resultat.

Die pathologischen und physiologischen Eisenablagerungen in verschiedenen Organen wurden von Quincke ([41]), Peters ([42]) und Kunkel ([43]) studirt, und diese Autoren kommen zu dem Schlusse, dass bei der Ablagerung und dem weiteren Transport des Eisens den weissen Blutkörperchen eine bedeutende Rolle zukomme. Minkowski und Naunyn ([44]) sowie Valentini ([45]) studirten die Eisenablagerungen nach Arsenwasserstoffvergiftung; Kiener und R. Engel ([46]) untersuchten die Eisenablagerungen nach Schwefelkohlenstoffvergiftung, die ein Zugrundegehen von rothen Blutkörperchen bewirkt.

Der neueste Versuch, die Eisenfrage mit Zuhülfenahme der makro- und mikrochemischen Eisenreactionen einer eingehenden Prüfung zu unterwerfen, ist von E. Stender ([20]) gemacht worden. E. Stender vergiftete intravenös Katzen und Hunde mit Eisen und zwar mit Ferrum oxydatum saccharatum Hornemanni und untersuchte darauf die Organe makro- und mikroskopisch. Kurz gefasst lauten Stender's Resultate folgendermassen: Der Leber kommt die Hauptrolle bei der Frage des Eisenverbleibs im thierischen Organismus zu. In den ersten Stunden nach der Injection betheiligen sich an der Aufnahme des Eisens am meisten die Leberzellen selbst, was man an ihrer blauen diffusen Färbung (Berlinerblau) und den in ihnen spärlich enthaltenen blauen Punkten erkennen kann. In späteren Stadien nach der Injection tritt in den Lebercapillaren eine ungeheure Menge intensiv blau gefärbter Gebilde auf, die nichts Anderes als stark mit Eisen beladene Leukocyten sind. Die Leukocyten nehmen immer die Peripherie der Leberläppchen ein und sind höchst wahrscheinlich zur Aufnahme des Eisens aus den Leberzellen und zu einer Weitertransportirung des Metalles bestimmt. Die Milz theilt nach Stender die Aufgabe der Leber; auch sie enthält sehr viel Eisen, welches vorzugsweise in den Leukocyten der Pulpa und der Schweigger-Seidel'schen Capillarhülsen enthalten ist. Neun Tage nach der Injection (das war bei

Stender die längste Versuchszeit) war noch die Leber und Milz stark mit Eisen beladen. Die Niere zeigte bei Application kleiner Eisendosen eine Eisenablagerung in den gewundenen und geraden Harncanälchen, bei grösseren aber in Uebereinstimmung mit Kobert ([22]) und im Gegensatz zu Glaevecke ([27]) auch in den Glomerulis. In der Leber, Milz und Niere fand Stender fast ausnahmslos Hämorrhagien.

Dass durch den Magendarmcanal Eisen ausgeschieden wird, ging mit grosser Wahrscheinlichkeit besonders aus dem makroskopischen Aussehen des mit $(NH_4)_2S$ behandelten Darmes hervor, der dabei auf der Schleimhautseite geradezu schwarz wurde. Diese Schwärzung musste den Gedanken an Ausscheidung des Eisens durch den Darm erwecken. Wenn in einigen Fällen die Färbung nur wenig intensiv war, so braucht dies nicht gegen Stender's Annahme zu sprechen, nachdem es uns jetzt dank Gottlieb's Untersuchungen bekannt geworden ist, dass das Eisen nur sehr langsam zur Ausscheidung durch den Darm gelangt. Die mikroskopische Untersuchung gab sehr wenig Aufschluss über die Art der Ausscheidung. Trotz vielen Suchens konnte Stender nur so weit kommen, dass in der Darmschleimhaut sich kleine blaue Punkte finden, die einmal regellos zerstreut, das andere Mal zu Gruppen vereinigt sind; etwas Näheres darüber konnte er nicht mit Sicherheit aussagen.

Eine sehr wichtige neue Arbeit über Eisen, die von Professor A. J. Kunkel ([32]), habe ich bis jetzt noch wenig berücksichtigt. Der Verfasser vertritt erstens die Ansicht der directen Resorbirbarkeit der anorganischen Eisenpräparate. Kunkel fütterte Mäuse mit Ferrum oxychloratum und fand später den Eisengehalt der Leber bedeutend vermehrt; auch zeigte die Leber solcher Thiere eine intensive Schwarzfärbung nach Schwefelammoniumbehandlung. Die mikroskopische Untersuchung der Leber hat Verfasser „schon begonnen". Aus der Leber soll das Eisen ausschliesslich durch die Galle in den Darm gelangen; den reichen Gehalt des Darmes an Eisen, den Bidder und Schmidt bestimmt haben, glaubt Kunkel auf einen Rechnungsfehler der letzteren Autoren beziehen zu können. „Am ungezwungensten — meine ich —", sagt Kunkel, „bezieht man das von Bidder und Schmidt gefundene Eisen auf die Galle." Anselm's Arbeit erschien später als die Kunkel'sche und konnte daher von Kunkel nicht berücksichtigt werden.

II. Die von mir angewandten Untersuchungsmethoden.

Als Versuchsthiere benutzte ich bei meinen Untersuchungen Hunde, Katzen, Ratten und Frösche, die theils subcutan resp. intravenös, theils per os mit Eisen vergiftet wurden. Zur subcutanen resp. intravenösen Injectionen bediente ich mich ausschliesslich des vom bekannten Pharmaceuten Dr. Hornemann in Halle erfundenen und selbst dargestellten Ferrum oxydatum saccharatum solubile, dessen ausgezeichnete Eigenschaften Stender ([20]) hervorhebt; in der Regel waren in 1 ccm meiner Injectionsflüssigkeit 0,1 des Hornemann'schen

Präparates, oder, auf Eisen berechnet, 7 mg Fe enthalten (das für uns dargestellte Hornemann'sche Zuckereisen enthält 10 % Fe_2O_3, folglich ist in 0,1 der Substanz 0,01 Fe_2O_3 = 0,007 Fe vorhanden). Zu innerlicher Darreichung benutzte ich folgende Präparate: das erwähnte Hornemann'sche Zuckereisen, das Ferrum oxychloratum der letzten russischen Pharmakopöe (3,5 % Fe) und ein nach Prof. Kobert([20]) dargestelltes Hämogallol (0,287 % Fe). Behufs weiterer Untersuchung wurden Hunde, Katzen und Ratten durch Verblutenlassen getödtet; drei intravenös vergiftete Katzen starben von selbst. Zur Durchspülung der Unterleibsorgane, falls eine solche dem Zweck des Experimentes entsprach, benutzte ich die Zaleski'sche ([47]) Methode. Die Frösche wurden nach vorheriger Curaresirung vom Herzen aus durchgespült oder, wenn das nicht nöthig war, in der gewöhnlich üblichen Weise getödtet. Nach genügender Abspülung mit Wasser kamen dann die fraglichen Organe zur weiteren Untersuchung.

Die zur qualitativen Prüfung auf Eisen bestimmten Organe wurden verschieden, je nachdem sie makro- oder mikroskopisch untersucht werden sollten, behandelt. Ein Theil der in kleine Stücke zerlegten Organe wurde in Reagensgläschen mit mit Alkohol verdünntem Schwefelammonium gethan und die eventuelle Schwarzfärbung beobachtet. Ein anderer zu mikroskopischer Prüfung bestimmter Theil der Organe machte zuerst den gewöhnlichen Gang der Härtung (Alkohol von steigender Concentration) und Einbettung (Collodium) durch; darauf wurden Mikrotomschnitte von verschiedener Dicke (10—25 μ) angefertigt, die nach Vornahme der Eisenreaction noch gewöhnlich mit Alauncarmin gefärbt und mikroskopirt wurden. Zum Nachweis des Eisens an mikroskopischen Schnitten benutzte ich die von Schneider ([48]) wie Stender benutzte Methode: die Präparate kamen zuerst eine halbe Stunde und noch länger in Ferrocyankalium (1,5%ige Lösung) zu liegen, dann wurden sie während einer Minute der Salzsäurewirkung (0,45%ige Lösung) ausgesetzt und nachher gründlich mit Aq. destill. abgespült. Obgleich Quincke ([40]) und Kunkel ([43]) der Eisenreaction mit Schwefelammonium den Vorzug geben, so muss ich doch mit Stender die Berlinerblaureaction aufs Beste empfehlen: erstens sind die Bilder bedeutend eleganter und deutlicher als nach $(NH_4)_2S$-Behandlung, und dann ist die nachträgliche Carminfärbung und Conservirung in Canadabalsam bei den Schnitten mit Berlinerblau noch möglich, was von nicht zu unterschätzendem Werthe ist. Was die Zuverlässigkeit der Berlinerblaureaction anbetrifft, so entspricht sie meiner Meinung nach allen Anforderungen. Das Schlimmste, was passiren kann, ist die HCl-Einwirkung aufs Ferrocyankalium, wodurch eine Blaufärbung der Lösung resultirt; nimmt man aber zur Anwendung recht schwache Lösungen (s. o.), so ist die Blaufärbung kaum zu bemerken, so dass von einer Einwirkung auf das Präparat und eventuellen Kunstproducten keine Rede sein kann. Nichtsdestoweniger habe ich, um jegliche Vorwürfe von vornherein abweisen zu können, fast immer zugleich mit der Berlinerblaureaction auch das $(NH_4)_2S$ angewandt, um mich zu überzeugen, dass meine gebläuten Präparate keine Kunstproducte waren. Beide Reactionen ergaben jedoch immer analoge Bilder, so dass für den Geübten eine von beiden Färbungen genügt. Dem Anfänger jedoch, der die Technik noch nicht genügend beherrscht,

kann ich nicht dringend genug rathen, stets beide Reactionen anzuwenden. R. Schneider benutzte bei seinen äusserst interessanten Untersuchungen über den Eisengehalt niederer Thiere nur die Berlinerblaureaction, und gegen seine auf der Naturforscherversammlung zu Halle demonstrirten makro- und mikroskopischen Präparate wurde daher von kritischen Zoologen der Einwand erhoben, sie möchten zum Theil als Kunstproducte zu deuten sein. Auch Prof. v. Kennel schloss sich dieser Meinung an. Dadurch veranlasst, wiederholte ich an einigen Aplysiaarten Schneider's Versuche nachdem ich mir die Originalpräparate dieses Forschers durch Prof. Kobert verschafft hatte. In der That bekam ich mit Schwefelammonium, abgesehen vom Farbenunterschied, ganz analoge Bilder wie Schneider. Ich konnte nur den einen Unterschied constatiren, dass meine Aplysien weniger Eisen enthielten als die von Schneider; demgemäss bekam ich auch mit Ferrocyankalium weniger intensive Bläuung als jener Forscher. Aber auch Schneider betont ausdrücklich, dass der Eisengehalt verschiedener Individuen sehr verschieden ist. Alles in Allem genommen muss ich Schneider's Bilder für richtig erklären.

Die vielversprechende Methode von St. Zaleski (49), die Eisenreaction an grossen Organstücken zugleich mit der Härtung vorzunehmen, musste ich nach einigen misslungenen Versuchen aufgeben. Ich glaube auch nicht, dass ein Nachuntersucher damit Glück haben wird.

Es sei noch bemerkt, dass ich beim Uebertragen der mikroskopischen Präparate aus einer Flüssigkeit in die andere keine Eiseninstrumente sondern Glasnadeln benutzte.

III. Versuche mit intravenöser Eiseninjection an Katzen.

Bevor ich zu meinen Versuchen mit intravenöser Eiseninjection schritt, wollte ich das Verhalten einer ausgeschnittenen Leber dem Eisen gegenüber etwas näher prüfen.

Versuch I. Eine Katze von 1400 g wurde mit Chloroform vergiftet und entblutet; in die Vena portae der ausgeschnittenen Leber wurde dann eine Canüle eingeführt und mit einer Spritze 2,5%ige Rohrzuckerlösung durchgeleitet. Bei dieser Gelegenheit überzeugte ich mich vollständig von der Richtigkeit der Zaleskischen (47) Beobachtung, dass beim Durchleiten einer Flüssigkeit durch die Vena portae der Ausfluss nur aus den Venae hepaticae sich vollzieht, während die Art. hepatica und der Ductus choledochus unbetheiligt bleiben. Nachdem die Leber blutleer gemacht worden war, leitete ich durch die Vena portae fünfmal eine und dieselbe Flüssigkeit: 200 ccm 2,5%ige Rohrzuckerlösung, in der 52 mg Fe in Form des Hornemann'schen Zuckereisens enthalten war. Um jetzt das Eisen aus den Gefässen auszutreiben, spülte ich die Leber mit 1,5 l Zuckerlösung nach, bis die Ausflussflüssigkeit keine Reaction mit $(NH_4)_2S$ mehr gab. Der Versuch dauerte im Ganzen 2 Stunden. Kleine Stücke dieser Leber mit $(NH_4)_2S$ behandelt, nahmen schon nach einer kurzen Zeit eine dunkelschwarze Farbe an.

Mikroskopischer Befund. Die Zwischenräume der Leberzellen sind vergrössert, was man der Wirkung der Durchspülung zuschreiben muss. Die Leberzellen selbst sowie die Endothelien der Capillaren zeigten eine Schwellung. Das ganze Präparat wies eine diffuse Blaufärbung auf; stark tingirt waren die Gefässwände; ganz vereinzelt traten auch blaue Punkte in den Leberzellen auf.

Es ist aus diesem Versuch zu schliessen, dass die ausgeschnittene Leber noch nach dem Tode die Eigenschaft besitzt, Eisen aufzunehmen und festzuhalten. Wenn auch unter Umständen beobachtet wird, dass eine ganz normale Leber geschlachteter Thiere mit $(NH_4)_2S$ behandelt, eine schwärzliche Farbe bekommt, so war doch die Berlinerblaufärbung unserer mikroskopischen Präparate so stark, dass unbedingt auf Eisenaufnahme geschlossen werden musste. Dann darf man auch nicht vergessen, dass die Leber sehr fleissig durchgespült wurde, und dass eine Durchspülung sehr oft ein doppelschneidiges Schwert ist: je fleissiger man durchspült, desto sicherer ist man, dass kein mechanisch anhaftendes Eisen in den Capillaren nachbleibt, dass aber dabei auch aufgenommenes und bereits abgelagertes Eisen aus den Leberzellen wieder ausgespült wird, lässt sich denken.

Versuch 2 vom 18. IX. Eine junge Katze von 1900 g wird aufgespannt und ihr in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene Vena jugularis dextra langsam mit einer Pravaz'schen Spritze eine Zuckereisenlösung, enthaltend im Ganzen 103 mg Fe (ca. 54 mg Fe pro Kilo), injicirt. Die Injection dauerte 10 Minuten. 15 Minuten nach der Einspritzung wird das Thier durch Entblutenlassen aus der Art. carotis getödtet. Die dabei gewonnene Blutmenge wird defibrinirt und zum Absetzen der rothen Blutkörperchen stehen gelassen; nach dem Absetzen gibt das Serum mit $(NH_4)_2S$ eine Schwarzfärbung (bei längerem Stehen).

Bei der Section finden sich in der Harnblase ca. 18 ccm normal aussehender Harn, der auf Zusatz von $(NH_4)_2S$ keine Schwarzfärbung zeigt. Die Organe der Brust- und Unterleibshöhle erweisen sich, abgesehen von der durch Entblutung entstandenen abnormen Blässe, vollständig normal. In die Vena portae werden vermittelst einer 20 ccm fassenden Spritze 800 ccm der 2,5%igen Rohrzuckerlösung injicirt; schon nach der dritten Spritze zeigte die Spülflüssigkeit keine Eisenreaction mehr mit $(NH_4)_2S$. Kleine Leberstücke mit $(NH_4)_2S$ behandelt, weisen schon nach einigen Minuten eine intensive Schwarzfärbung auf.

Bei mikroskopischer Betrachtung der Leberpräparate scheinen die Zwischenräume der Leberzellen vergrössert zu sein; die Leberzellen selbst, sowie die Endothelien der Capillaren weisen eine trübe Schwellung auf. Die mikrochemische Reaction nach Ferrocyankalium- und HCl-Behandlung äussert sich in einer diffusen blauen Färbung der Leberzellen, ganz vereinzelt sind auch kleine blaue Punkte in den Leberzellen zu sehen. Am intensivsten haben eine blaue Farbe die Venen- und Capillarwände angenommen, während die Gallengänge vollständig unbeeinflusst von der Reaction geblieben sind. Im Allgemeinen war die Leber eisenreicher als beim ersten Versuche.

Dieser Versuch unterscheidet sich nach der Art der Anstellung vom vorigen nur wenig; auch das Resultat ist ähnlich dem vom ersten Versuch: 15 Minuten nach der Injection lässt sich schon in der Leber Eisen nachweisen, und zwar wird es in den Gefässwänden und Leberzellen abgelagert, was aus der diffusen Färbung hervorgeht.

Versuch 3 vom 17. IX. Eine Katze von 1800 g erhält durch die Vena jugularis langsam 94 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung (ca. 52 mg Fe pro Kilo). Am anderen Tage wurde der gesammte Harn auf ungebundenes Eisen mit $(NH_4)_2S$ untersucht: er war eisenfrei. Auch bei Zusatz von Salzsäure, Erhitzen damit und nachträglichem Versetzen mit Ammoniak und Schwefelammon trat keine deutliche Schwärzung desselben ein. Dieses Ausbleiben oder Minimalsein der Schwefelammoniumreaction des Harns nach intravenöser sowie auch nach subcutaner Reaction von Ferrum oxydatum saccharatum habe ich zwar nicht immer, aber auch sonst noch mehrfach beobachtet. Bis zum 26. IX. befand sich die Katze sehr gut, frass und war munter. Am 27. IX. stellten sich Appetitlosigkeit und Diarrhöe ein und am 28. IX., also 11 Tage nach der Eiseninjection, starb die Katze.

Ausser einer leichten Röthung der Magen- und Rectumschleimhaut zeigten sich bei der Section keine Veränderungen der Organe. Leber, Milz, Niere, Magen, verschiedene Theile des Dünndarmes, Proc. vermiformis, Dickdarm, mesenteriale Lymphdrüsen und Knochenmark werden mit $(NH_4)S_2$ behandelt. Intensiv schwarz werden schon nach einer kurzen Zeit Leber und Milz; Lymphdrüsen und Knochenmark färben sich auch dunkelgrün und werden dann schliesslich ganz schwarz; dagegen bleiben der ganze Magendarmtractus und die Niere hell.

Mikroskopischer Befund. Die Leber zeigt im Allgemeinen das von Stender beschriebene Bild. In den Capillaren ist eine grosse Zahl von blau aussehenden Zellen vorhanden, wobei die Peripherie der Acini bedeutend reicher an solchen Leukocyten ist als das Centrum, wo sie nur sehr spärlich vertreten sind. Was die Leukocyten selbst anbetrifft, so ist ihr Protoplasma diffus blau gefärbt; der Kern erscheint dunkler als das Protoplasma tingirt. Im Allgemeinen enthielt die Leber im Vergleich zu den Leberpräparaten der Stender'schen Katzen, die nur 2—3 Tage nach der Injection lebten, weniger Eisen, jedenfalls dem Anscheine nach. Im Lumen der grossen, sowie der kleinen Gefässe sieht man lange viereckige Krystallnadeln von körniger Beschaffenheit; an ungefärbten Präparaten erscheinen sie gelb, Alauncarmin färbt sie hellroth, durch Ferrocyankalium + HCl bekommen sie eine schöne grüne Farbe. Diese Krystalle sind wahrscheinlich durch das Einwirken des Alkohols aufs Blut entstanden und müssen als Parhämoglobinkrystalle im Sinne von Nencki gedeutet werden. Das Lumen sowie die Wände der Gallengänge waren vollständig frei von Eisen. Die Milz enthielt ebenso wie die Leber nicht viel Eisen. Die Malpighischen Körperchen waren frei von Eisen, in der Pulpa waren blau gefärbte weisse Blutkörperchen zu sehen. In den Gefässen Parhämoglobinkrystalle. Die Niere war bei mikroskopischer Betrachtung fast eisenfrei. Der Magendarmcanal bot dasselbe unbestimmte Bild, wie es Stender beschrieben hat. Eisenkörnchen waren überall zu sehen, aber das war auch das einzige, was man dem Bilde entnehmen konnte.

Dieser Versuch ist nach mehreren Richtungen hin bemerkenswerth. Zunächst steht das fast völlige Fehlen des ungebundenen Eisens im Harn nach Einspritzung einer letalen Dose zu den Versuchen von Jacobj ([38]) etwas im Gegensatz. Zur Erklärung dieser Differenz muss angenommen werden, dass das von Jacobj nach dem Vorgange von Hans Meyer benutzte weinsaure Eisenoxydnatron ein zur Injection ins Blut viel weniger passendes Präparat ist als das Hornemann'sche Zuckereisen; indem ersteres rasch von der Niere aus in den Harn selbst bei kleinen Dosen übertritt, erscheint von letzterem bei vorsichtiger Einspritzung gar nichts im Harn. Für Praktiker, welche durchaus Eisen subcutan einspritzen wollen, würde also das Hornemann'sche Präparat vor dem von Meyer und Jacobj benutzten den Vorzug verdienen, indem es viel weniger die Gefahr einer Nephritis heraufbeschwört. Diesen Anschauungen entspricht auch die Thatsache, dass die tödtliche Dose des Hornemann'schen Präparates (auf Fe berechnet) viel grösser ist als die des anderen: unsere Katze starb bei 52 mg Fe pro Kilogramm erst nach 11 Tagen, und andere Thiere ertrugen noch mehr, während bei Hans Meyer's Versuchen nach 20—50 mg binnen weniger Tage der Tod eintrat. — Hinsichtlich des mikroskopischen Befundes liefert unser Versuch eine Bestätigung der Angaben von Stender. Die beobachteten aus aufgelösten Blutkörperchen entstandenen Krystalle sind wohl lediglich auf die Härtung im Alkohol zu beziehen, da sie auch sonst gelegentlich vorkommen. Ihre Grünfärbung beruht auf Vermischung aber wohl nicht auf chemischer Verbindung mit Eisen.

Versuch 4 vom 20. IX. Eine Katze von 1300 g erhält durch die Vena jugularis dextra 126 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung (ca. 97 mg Fe pro Kilo). Der während der Nacht gesammelte Harn giebt auf Zu-

satz von $(NH_4)_2S$ einen geringen schwarzen Niederschlag. In der Nacht des 5. X, also 14 Tage nach der Injection, starb die Katze.

Bei der Section nichts Abnormes an den Organen wahrnehmbar. Nach Behandlung verschiedener Organstücke mit Schwefelammonium lässt sich im Allgemeinen derselbe Befund wie bei Versuch 3 constatiren: Leber und Milz werden sofort intensiv schwarz; tief dunkelgrün erscheinen Lymphdrüsen und Knochenmark, am wenigsten scheint sich die Niere an der Reaction zu betheiligen. Ein abweichendes Resultat im Vergleich zu Versuch 3 ergab der Magendarmcanal, indem sich der Dünndarm, besonders dessen oberer und unterer Theil, sowie der Dickdarm ziemlich intensiv schwarz färbten; die Schwarzfärbung bezog sich aber nur auf die Schleimhaut, da die Serosa und Muscularis, soweit man die letzteren an Durchschnitten übersehen konnte, hellgrün erschienen. Durch eine intensive Tinction zeichneten sich deutlich die lymphatischen Apparate des Darmtractus aus.

Mikroskopischer Befund. Von der Leber und Milz ist dasselbe zu sagen, was schon bei Versuch 3 über diese Organe gesagt wurde, nur muss ich betonen, dass der Eisengehalt hier ein bedeutend grösserer war. Die Niere war eisenfrei. Der Magen zeigte nichts Auffälliges, ebensowenig der Dickdarm. Dagegen ergab der Dünndarm sehr wichtige Ergebnisse. Im oberen Theil des Dünndarmes erschienen alle am Präparate befindlichen Drüsenlumina, die im Quer- und im Längsschnitte getroffen waren, mit einer blauen Masse angefüllt. Die Zotten selbst waren von blauen Streifen, die den Eindruck eisenhaltiger Lymphgefässe machten, durchsetzt. Den klarsten Aufschluss aber über die Eisenausscheidung durch den Darm ergab der untere Theil des Dünndarmes: die lymphatischen Apparate waren durchsetzt von blauen Punkten, die schon bei mittlerer Vergrösserung als Leukocyten gedeutet werden konnten; solche blaue Punkte waren auch überall in den Drüsen und Zotten und zwar hart an der Membrana propria, sowie auch im Centrum der Zotten zu sehen. Bei starker Vergrösserung mit Immersionssystem repräsentirten sich die kleinen Punkte als Leukocyten mit deutlichen Protoplasmacontouren und mit besonders intensiv tingirtem Kerne. Bei genauem Zusehen war es sehr deutlich zu erkennen, dass hie und da neben den Leukocyten kleine blaue Eisenpartikelchen lagen, die man zuweilen noch zwischen den Epithelzellen der Schleimhaut verfolgen konnte. Rund herum um die Leukocytengruppe befand sich fast immer ein diffus blau gefärbter Hof.

Versuch 5 vom 4. X. Eine Katze von 2970 g erhält durch die Vena jugularis sinistra 325 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung (ca. **109** mg Fe pro Kilo). Der im Laufe des Tages gesammelte Harn giebt mit $(NH_4)_2S$ keinen schwarzen Niederschlag. Am 14. X, also 10 Tage nach der Injection, starb die Katze.

Bei der Section sind keine Veränderungen an den Organen zu sehen. Die makro- und mikrochemischen Eisenreactionen ergaben das gewöhnliche Bild der Eisenvertheilung in den Organen. Makroskopisch erschienen am eisenreichsten die Leber und Milz; intensiv schwarz färbten sich auch die mesenterialen Lymphdrüsen, grün der Dickdarm und der untere Theil des Dünndarmes.

Bei der mikroskopischen Betrachtung war vor Allem ein ausserordentlicher Eisenreichthum der Organe zu verzeichnen, was eigentlich auch zu erwarten war, denn diese Katze hatte mehr Eisen bekommen als die früheren und lebte dabei eine kürzere Zeit als jene. Von Besonderheiten dieses Versuches sei erwähnt, dass die Milz auch in den Malpighi'schen Körperchen eisenhaltige Leukocyten enthielt. Im Darm konnte man eine Menge von Leukocyten, besonders in den lymphatischen Apparaten, in den Plaques, beobachten; ausserdem aber war hier vielleicht auch gelöstes Eisen vorhanden, was man aus den diffus blauen Partien an der Grenze der Plaques und der Schleimhaut schliessen konnte. Ich bemerke ausdrücklich, dass im Uebrigen meine Arbeit für die Annahme von gelöstem Eisen im Darm keinen Anhalt geliefert hat.

Die Epikrise dieser Versuche lässt sich besser erst nach der Anführung der Froschversuche geben; nur soviel sei schon hier betont, dass die erst binnen 10—14 Tagen tödtliche Dose für unser Eisenpräparat pro kg Katze auf Fe berechnet 52—109 mg beträgt.

IV. Versuche mit subcutaner Injection an Fröschen.

Um eine recht grosse Zahl von Versuchen machen zu können und zugleich die Frage über die Eisenausscheidung auch an einem Kaltblüter zu prüfen, begann ich an Fröschen zu experimentiren. Es war zu erwarten, dass die Ergebnisse an diesen der Katze doch so fernstehenden Thieren in mancher Hinsicht anders ausfallen würden. Gerade aus den Differenzen hoffte ich aber wichtige Schlüsse ziehen zu können.

Versuch 6. An einem Tage wurden 16 Frösche mit Eisen vergiftet; jeder Frosch bekam subcutan 7 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung. Meine Absicht war, täglich einen Frosch zur Untersuchung zu nehmen, um auf diese Weise den Einfluss der Zeit auf die Eisenausscheidung verfolgen zu können. Leider war ich nicht im Stande, diesen Plan durchzuführen, da schon am 5. Tage aus der oben angegebenen Anzahl nur noch ein einziger Frosch am Leben war; dieser lebte noch 6 Tage, im Ganzen also 11 Tage nach der Injection. Zur Untersuchung kamen somit nur 5 Frösche von 1, 2, 3, 4 und 11 Tagen nach der Injection; alle wurden in einer und derselben Weise behandelt. Nach Durchspülung des Gefässsystems wurden Leber und der ganze Magendarmcanal sammt Oesophagus und Mundschleimhaut abpräparirt und theils mit $(NH_4)_2S$ behandelt, theils zu mikroskopischen Zwecken in Alkohol gethan. Die Reaction des Blutes mit $(NH_4)_2S$ fiel bei Frosch 1, 2, 3 und 4 positiv, bei Frosch 11 negativ aus. Die Lebern aller 5 Frösche nahmen bei Schwefelammonzusatz eine exquisit tiefschwarze Farbe an. Der Tractus alimentarius beim Frosch 1 färbte sich dunkelgrün, bei Frosch 2, 3, 4 intensiv schwarz und bei Frosch 11 dunkelgrün.

Mikroskopischer Befund. Die Leber aller Thiere enthält in ihren Capillaren eine ungeheure Menge von eisenhaltigen Leukocyten, welche einen wesentlichen Unterschied auf die Art und den Ort der Eisenablagerung in ihnen beim Frosch 1 und Frosch 11 aufweisen. Beim Frosch 1 enthalten die Leberleukocyten das Eisen in Form feiner Punkte, die im Protoplasma und zwar an der Peripherie desselben eingelagert erscheinen, während der Kern noch eisenfrei bleibt, welches Verhalten an einer grossen Zahl von weissen Blutkörperchen in eclatanter Weise sich repräsentirt: in einer mit blauen Punkten versehenen Zelle sieht man deutlich den rothen mit Alauncarmin gefärbten Kern. Dagegen boten die Leukocyten der Froschleber 11 ein anderes Bild dar: ihr Protoplasma war diffus blau und der Kern fast schwarz.

Um mir ein Bild zu verschaffen, wie eine nicht durchgespülte Leber am ersten Tage nach der Injection aussieht, habe ich noch einen zwölften Frosch in entsprechender Weise behandelt. Die Leber machte dann vollständig den Eindruck eines mit Berlinerblau injicirten Organes, denn die Capillaren waren von einer blauen Masse angefüllt. An keiner von mir untersuchten Froschleber konnte ich jedoch Eisen in den Gallengängen nachweisen.

Was den Darm anbetrifft, so konnte man an allen Präparaten Leukocyten sehen; die schönsten und deutlichstsprechenden Präparate ist mir aber vom Darm, Frosch 11, anzufertigen gelungen. Die Schnittfläche traf gerade quer die Darmlängsaxe, so dass alle Schichten und Falten der Darmwand gut zu übersehen waren, an den Epithelien konnte man deutlich eine Menge von Mitosen in allen verschiedenen Stadien wahrnehmen; das Wichtigste aber, worauf es ankam, waren die Leukocyten. Diese repräsentirten sich als Zellen mit diffus blau gefärbtem Protoplasma und tief blau tingirtem Kerne. Ihr Hauptsitz waren die Schleimhautfalten und zwar die Grenze des Epithels gegen die Membrana propria; sie bildeten an einzelnen Stellen, dicht an einander angereiht, geradezu blaue Lamellen, parallel der inneren Epithelgrenze; auch innerhalb der Submucosa waren die blauen Zellen zu sehen. Ueberall neben den Leukocyten lagen feine Eisenkörnchen, deren Genese leicht zu erkennen war. An einer Stelle bemerkte man concentrisch mit der Leukocytengrenze einen Halbmond von kleinen neben einander liegenden Eisenpartikelchen; an einer anderen Stelle häuften sich die letzteren, eine Kegelform bildend, an den Polen eines etwas länglich ovalen weissen Blutkörperchens, wieder an anderen Stellen bildeten sie Gruppen neben einer Gruppe von Leukocyten, —

kurz, es war klar, dass die eisenhaltigen weissen Blutkörperchen ihr Eisen in Form von kleinen Partikelchen aus ihrem Leibe ausscheiden. Das nächste Schicksal der kleinen Eisenkörnchen konnte man an den Epithelien ablesen; zwischen den Epithelzellen, wahrscheinlich in den feinen Lymphräumen, bemerkte man an manchen Stellen dieselben kleinen Punkte, zuweilen vereinzelt, zuweilen in wahrem Sinne Colonnen bildend; sie waren also auf dem besten Wege zur definitiven Ausscheidung. Vergleiche Tafel I, Fig. 1.

Nachdem somit durch die oben geschilderten Versuche die Ausscheidung des Eisens durch den Froschdarm festgestellt zu sein schien, versuchte ich der Lösung der Frage, ob der ganze Tractus oder nur etwa bestimmte Theile desselben das Ausscheidungsgeschäft besorgen, etwas näher zu kommen.

Versuch 7. Einige Frösche wurden laparotomirt und durch Ligaturen des Oesophagus und des Duodenum der ganze Verdauungstractus in 3 Theile getheilt; darauf wurde die Wunde geschlossen. 4—6 Stunden nach der Operation wurden die Frösche mit je 7 mg Fe subcutan vergiftet und nach 24 Stunden getödtet, secirt und der Darm sammt Oesophagus und Mundschleimhaut mit $(NH_4)_2S$ behandelt. Die Wandungen des ganzen Verdauungscanals waren nach einer solchen Versuchsanordnung eisenhaltig, und wenn in einem Falle der Magen z. B. weniger intensiv schwarz war, so war er dafür in anderen Fällen der am stärksten gefärbte Theil.

Es ist somit aus diesen Versuchen zu schliessen, dass beim Frosch dem ganzen Verdauungscanal die Function der Eisenausscheidung zukommt und zwar selbst dem Oesophagus und den Mundwandungen. Ich werde in einer späteren Arbeit zeigen, dass an der letztgenannten Stelle auch noch ein anderes Schwermetall zur Ausscheidung kommt.

V. Deutung der Ergebnisse.

Auf Grund der Versuche mit intravenöser resp. subcutaner Eiseninjection können wir uns eine Vorstellung über das Schicksal des Eisens im thierischen Organismus bilden. Das ins Blut gelangte Eisen wird vor Allem in der Leber und Milz aufgehalten, wie es auch die Arbeiten von Jacobj, Stender, Gottlieb und Kunkel dargethan haben. Auch eine ausgeschnittene Leber besitzt noch die Eigenschaft, Eisen in sich aufzunehmen. In der ersten Zeit nach der Injection sind es die Leberzellen selbst, die das Eisen aufnehmen; später treten in den Lebercapillaren Leukocyten auf, die das Eisen in sich aufsaugen, so dass die Leberzellen in späteren Stadien gar nichts davon, d. h. kein durch Ferrocyankalium nachweisbares Eisen mehr enthalten. Ob aber sämmtliches Eisen der in den Lebercapillaren anzutreffenden Leukocyten seinen Weg erst durch die Leberzellen machen muss, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Am wahrscheinlichsten ist es, dass ein Theil der Leukocyten ihr Eisen von den Leberzellen aufnimmt, während der andere, vielleicht sogar der grössere, schon im Blute sich mit Eisen beladet und in den Lebercapillaren nur eine Zeit lang aufgehalten wird. Das Verhalten der weissen Blutkörperchen dem Eisen gegenüber könnte man versucht sein mit der von Metschnikoff[50]

beschriebenen und mit dem Namen von „Phagocytose“ belegten Erscheinung in Zusammenhang zu bringen, falls das Eisen nicht gelöst, sondern nur fein vertheilt injicirt worden wäre.

Was das Nähere der Eisenaufnahme von den Leukocyten anbelangt, so habe ich mich an Fröschen überzeugen können, dass zuerst das Eisen in feinkörniger Form im Protoplasma anzutreffen ist, während der Kern eisenfrei bleibt; später dagegen ist das Protoplasma diffus vom Eisen durchtränkt und die Hauptmenge hat im Kern ihren Sitz. Dieses Wandern des Eisens vom Protoplasma zum Kern ist auch für die Katzenleber anzunehmen, denn beim Durchsehen der von Stender angefertigten Katzenleberpräparate, die von Thieren 2—3 Tage nach der Eiseninjection stammen, habe ich immer die Peripherie der weissen Blutkörperchen am eisenreichsten gefunden, während an meinen Präparaten, die das Bild der späteren Stadien der Eisenintoxication liefern, der Kern der am meisten tingirte Zellentheil ist. Ich will hier der Beobachtung von Schneider erwähnen, der den Eisengehalt niederer Thiere studirte und dabei ebenfalls den Austausch zwischen Protoplasma und Kern in Bezug auf Eisen bemerkt hat. So sagt er z. B.: „Die Nuclei sind Hauptträger resp. Speicher der resorbirten Eisenmengen.“ Dieselbe Rolle spielen, meine ich, höchst wahrscheinlich die Nuclei der Leukocyten beim Frosch und der Katze. In den Gallengängen resp. in ihren Wandungen habe ich kein einziges Mal einen blauen Punkt sehen können, was doch entschieden gegen die Kunkel'sche Ansicht über die Eisenausscheidung durch die Galle sprechen muss.

In der Milz der Katze ist das Eisen ebenfalls an die weissen Blutkörperchen gebunden; letztere haben ihren Sitz hauptsächlich in der Pulpa, während die Malphigi'schen Körperchen eisenfrei sind. Die nach Stender sehr eisenreichen Schweigger-Seidel'sche Capillarhülsen habe ich nur selten angetroffen, was sich aus dem Umstande erklärt, dass sie in der von Stender beschriebenen Form hauptsächlich beim Hunde vorkommen, während ich an Katzen ([55]) experimentirte.

In der Leber und der Milz verbleibt das Eisen am längsten. 14 Tage nach der Injection enthalten diese Organe noch sehr viel Eisen und beim Frosch sind die Lebercapillaren noch 11 Tage nach der Injection vollgepfropft mit blauen Leukocyten. Was geschieht nun weiter mit den eisenhaltigen Blutkörperchen? An einen Zerfall an Ort und Stelle ist nicht zu denken, weil man keine Zerfallsproducte findet, die einen solchen Gedanken wachrufen könnten. Es ist auch kein Grund vorhanden, etwa eine Abgabe des Eisens an das Blut anzunehmen, denn die Katzenleber der letzten drei Versuche waren nicht durchgespült worden, und doch konnte man eine Eisenanwesenheit im Capillarblut nicht nachweisen. Dass ein solcher Nachweis gelingt, zeigte ich schon an einer undurchspülten Froschleber in den ersten 24 Stunden nach der Injection, die das Bild einer mit Berlinerblau injicirten Leber darbot.

Ja, es könnte schliesslich die Hypothese in Frage kommen, ob nicht vielleicht das Eisen doch von den Leukocyten an das Blut abgegeben wird, aber in einer Form, die durch das Ferrocyankalium unbeeinflusst bleibt. Man könnte möglicherweise hier an die viereckigen langen Krystallnadeln, die ich besonders häufig in den Lebergefässen fand, denken. Da aber diese Krystalle (Nencki'sches Parhämoglobin)

häufig in Blut durch Alkoholeinwirkung entstehen, so muss man ihre Anwesenheit in meinen Präparaten der Härtung zuschreiben. Dass dieselben besonders in der Leber anzutreffen waren, ist dem Blutreichthum dieses Organs zuzuschreiben.

Lässt man alle diese Möglichkeiten fallen, so bleibt keine andere Annahme übrig, als die der weiteren Wanderung der mit Eisen beladenen Leukocyten; denn dass das Eisen die Leber verlässt, ist ja an und für sich klar. Auf zweierlei Wegen können die Leukocyten ihre weitere Wanderung ausführen: erstens durch die Gallencapillaren in die Gallengänge und dann weiter in den Darm; dies thun sie aber, wie wir oben gesehen haben, nicht; zweitens durch die Capillaren der Vena hepatica wiederum in den grossen Kreislauf (die Vena portae und Art. hepatica kommen selbstverständlich nicht in Betracht). Allerdings treffen wir die Leukocyten in den späteren Stadien der Eisenintoxication an derselben Stelle wie auch in den ersten, nämlich im Gebiete der Pfortadercapillaren, so dass eine Wanderung von der Peripherie der Leberläppchen zum Centrum nicht beobachtet werden kann. Wenn man aber an die Langsamkeit, mit der die Leber vom Eisen frei wird, denkt (ich erinnere nur an die Untersuchungen von Gottlieb), so ist es wohl denkbar, dass die Leukocyten zeitweise einzeln das Pfortadergebiet verlassen und in die Vena hepatica gelangen, ohne dass das allgemeine Bild ihrer Vertheilung in dem Leberacinus sich dadurch wesentlich ändern müsste. Wie dem aber auch sein mag, die weissen Blutkörperchen verlassen die Leber und müssen dann an die Organe, deren Function die Eisenausscheidung ist, gelangen. In erster Linie kommt hier der Darm in Betracht, denn die Niere war bei allen drei Katzen aus der späteren Periode der Vergiftung eisenfrei. Im Darm dagegen sowohl der Katzen, als auch der Frösche wurden eisenhaltige Leukocyten zum Theil in grosser Zahl vorgefunden. Hier sollte also das Eisen ausgeschieden werden. Ich habe den Eindruck gewonnen, dass bei diesem Ausscheidungsprocess die weissen Blutkörperchen nicht durch gänzlichen Zerfall zu Grunde gehen, sondern dass die feinen Eisenkörnchen, die überall um die Leukocyten anzutreffen waren, als Ausscheidungsproducte der letzteren angesehen werden müssen. Ob die weissen Blutkörperchen in toto die Membrana propria passiren und zwischen den Epithelzellen dann weiter ins Darmlumen hineinwandern und namentlich hier ihr Eisen abgeben und auf diese Weise den Organismus vom Gifte befreien, habe ich nicht mit Sicherheit feststellen können. Wohl aber waren die von den Leukocyten ausgeschiedenen Eisenpartikelchen sehr schön in den feinen von Mall ([51]) beschriebenen Lymphgefässen zwischen den Epithelzellen zu sehen; besonders deutlich war dies am Froschdarme zu sehen. Bei Betrachtung der Mall'schen Lymphgefässbilder und beim Vergleich dieser mit der Anordnung der Leukocyten in der Darmzotte taucht der Gedanke auf, ob nicht vielleicht überhaupt die Leukocyten in den Lymphgefässen ihren Weg nehmen, ja ob nicht vielleicht auch in der Leber dasselbe der Fall ist; die Thatsache, dass vermittelst der Durchspülung man nicht im Stande ist, die Leber von den Eisenzellen zu befreien, könnte dafür sprechen. Sollten etwa gar die Eisenleukocyten dem Strome der Lymphe entgegen im Lymphgefässsystem von der Leber bis in den Darm wandern? So würde es sich weiter auch am einfachsten erklären, dass

wir die mesenterialen Lymphdrüsen prall angefüllt mit Eisenleukocyten finden. Dass die Leber Lymphgefässe und zwar in Form von Capillarscheiden besitzt, wurde schon von vielen Autoren beobachtet und beschrieben, namentlich auch von J. Disse ([53]), der sich darüber folgendermassen ausspricht: „Der Abfluss der Lymphe aus den Leberläppchen kann nach zwei Seiten hin erfolgen, nämlich in die Stämme, welche die Pfortader begleiten, oder in diejenigen, welche in der Adventitia der Lebervenen liegen. Beide Arten der grösseren Lymphgefässe sind direct verbunden; sie können sich aber nach verschiedenen Seiten hin entleeren, die längs der Pfortader befindlichen Lymphgefässe nach der Bauchhöhle hin, die die Lebervenen begleitenden aber durch das Zwerchfell hindurch zu den Lymphdrüsen des hinteren Mediastinum." Soweit Disse. Es liegt viel Verlockendes in der vorhin schon ausgesprochenen Annahme, dass die Eisenleukocyten von der Peripherie der Leberläppchen aus die Blutbahn verlassen und sich in den Capillarscheiden ansammeln; von hier müssten sie dann entweder in den Ductus thoracicus und ins Blut kommen oder rückläufig im Lymphgefässsystem weiter wandern bis zum Darm. Jedenfalls kann ich es nur auf diese Weise leicht erklären, dass das allgemeine Bild der Leukocytenanordnung in den Leberläppchen sich mit der Zeit nicht so ändert, dass wir den Eindruck des Wanderns dieser Gebilde nach dem Centrum der Läppchen zu erhalten.

VI. Versuche mit innerlicher Darreichung.

Die Frage nach den Ausscheidungswegen des Eisens scheint somit auf Grund der neueren Arbeiten einer endgültigen Lösung nahe gestellt zu sein. Auf verschiedenen Wegen gelangt man zu einem und demselben Schluss: das aufgenommene Eisen wird zum Theil und nur in den ersten Stunden nach der Aufnahme ins Blut durch die Niere ausgeschieden, während der grösste Theil von der Leber aufgenommen und festgehalten wird, um erst später und nur sehr allmählig durch die Darmwandung den Körper zu verlassen. Hoffentlich wird jetzt auch die Lösung der Frage nach der Resorbirbarkeit des Eisens auch vom Magendarmcanal aus und nach dem Modus der Resorption nicht mehr lange auf sich warten lassen: einige diesbezügliche Thatsachen sind schon festgestellt und für die weitere Forschung richtige Wege angedeutet.

Wie wir oben gesehen haben, ist die Harneisenmenge als Kriterium der Resorbirbarkeit der Eisenpräparate herangezogen worden. Es stellte sich dabei heraus, dass nur organische eiweissartige Eisenverbindungen per os verabfolgt, in merklichen Mengen resorbirt werden, dass dagegen die anorganischen den Verdauungscanal ohne mehr als spurweise aufgenommen zu werden passiren. Seitdem aber die Function der Leber bei der Eisenausscheidung sichergestellt ist, dürfen wir auch im Eisengehalt der Leber ein Mass der Resorbirbarkeit sehen. Bei meinen Untersuchungen über die Resorption des Eisens schlug

ich ausschliesslich diesen Weg ein. Der Zweck meiner Versuche war die Angaben von Kunkel nachzuprüfen. Dieser Autor hat, wie ich S. 8 schon erwähnt habe, an Warmblütern nach innerlicher Darreichung eines officinellen Eisensalzes die Leber sich auf Zusatz von Schwefelammon schwärzen sehen. An der Thatsache dieser Schwärzung kann also nicht der leiseste Zweifel bestehen; wohl aber kann man über die Deutung derselben verschiedener Ansicht sein. Ich schliesse mich durchaus der Meinung von Prof. Kobert an, dass die Resorption dadurch zu erklären ist, dass die verfütterten Dosen enorme waren und dass das gewählte Präparat bei solchen Dosen die Darmschleimhaut unfähig macht, die Eisenaufnahme zu verweigern. Um mir darüber eigene Anschauungen zu verschaffen, fütterte ich ebenfalls Warm- und Kaltblüter mit enormen Eisendosen. Die ersten Versuche bezogen sich auf Frösche. Die innerliche Darreichung stösst aber bei diesen Thieren im Winter auf ungemeine Schwierigkeiten, indem sie die sämmtliche in den Magen künstlich eingeführte Eisenlösung ausnahmslos sofort wieder herauspressen, man mag noch soweit mit der Injectionscanüle in den Magen vordringen. Nach mehrfachen vergeblichen Versuchen blieb nichts Anderes übrig als den Oesophagus per laparotomiam zu ligiren, um auf diese Weise den Fröschen das Herauspressen der Injectionsflüssigkeit aus dem Magen unmöglich zu machen. Bei Gelegenheit anderer Untersuchungen habe ich mir einige Uebung im Laparotomiren der Frösche angeeignet; sie ertragen die Operation ausgezeichnet, springen sofort nach dem Erwachen von der Chloroformnarkose herum und sind von ganz gesunden Fröschen nicht zu unterscheiden.

Versuch 8. In der eben beschriebenen Weise bekamen vier Frösche je 10 mg Fe, und zwar bekamen es zwei von ihnen in Form des Hornemann'schen Zuckereisens und zwei in Form des von Kunkel bevorzugten Ferrum oxychloratum. Am anderen Tage nach der Darreichung wurde von beiden Froschgruppen je ein Frosch curarisirt, die Organe vom Herzen aus durchgespült und dann mit $(NH_4)_2S$ behandelt; der Darm und die Leber zeigten keine Schwarz- resp. Grünfärbung an. Am nächsten Tage wurden die übrigen zwei Frösche in derselben Weise behandelt und ergaben dasselbe Resultat, nur färbte sich die Leber des mit Ferrum oxychloratum vergifteten Frosches nach 12stündigem Stehen schwach grünlich. Von einer mikroskopischen Untersuchung glaubte ich Abstand nehmen zu dürfen, da schon die makrochemischen Reactionen aufs Deutlichste gezeigt haben, dass drei der Frösche vom Eisen gar nichts und der vierte fast gar nichts resorbirt hatten.

Weiter stellte ich Versuche an Hunden an.

Versuch 9. Zwei ganz junge Hunde kleinster Rasse von je 65 g Gewicht wurden im Laufe von 8 Tagen mit Eisen gefüttert; der eine Hund bekam Ferrum oxydatum saccharatum (im Ganzen 280 mg Fe), der andere Ferrum oxychloratum (im Ganzen 500 mg Fe). Die beiden Eisenpräparate wurden in Lösung (das Ferrum oxychloratum mit Zuckerpulver vermischt) den Thieren dargereicht; ausserdem bekamen sie noch Milch und befanden sich während der ganzen Versuchszeit ausgezeichnet. 10 Tage nach der ersten Aufnahme wurden die Thiere entblutet und die vollständig normal aussehenden, nicht durchgespülten Organe mit $(NH_4)_2S$ behandelt. Nach mehreren Stunden nahmen Leber und Milz beider Thiere eine tief dunkelgrüne Farbe an, der ganze Verdauungstractus aber, worauf ich sehr viel Gewicht lege, wurde vom $(NH_4)_2S$ in keiner Weise beeinflusst.

Bevor ich auf die Deutung dieser Ergebnisse eingehe, führe ich noch einen in derselben Weise angestellten Versuch an.

Versuch 10. Ein grosser Hund von 17,3 kg Gewicht wurde 16 Tage lang mit Eisen gefüttert: täglich bekam er 2,0 g Ferr. oxyd. saccharatum in 300 ccm

Milch suspendirt. Während der ganzen Versuchszeit nahm der Hund somit 32,0 Ferr. oxyd. saccharatum ein, was auf reines Eisen berechnet 2,2 g Fe ausmacht. 17 Tage nach der ersten Eiseneinnahme wird der Hund entblutet und darauf secirt: an den Organen sind keine pathologischen Veränderungen zu verzeichnen; im defibrinirten Blute und im Harn kein mit $(NH_4)_2S$ fällbares Eisen nachweisbar. Die makrochemische Eisenreaction der nicht durchspülten Organe hat Folgendes ergeben: Leber und Milz nehmen schon nach kurzer Zeit eine intensiv schwarze Farbe an, der Verdauungscanal bleibt vom $(NH_4)_2S$ unbeeinflusst; das Resultat ist also ein analoges wie bei den kleinen Hunden.

Die angeführten drei Versuche zeigen vor Allem, dass nach innerlicher Application von officinellen Eisenpräparaten in sehr grossen Dosen Leber und Milz sich, wie zu erwarten war, nach Schwefelammoniumbehandlung schwarz färben, d. h. Eisen enthalten. Dieselbe Beobachtung, aber nur an der Leber, hat auch Kunkel gemacht; leider sind in seiner Arbeit die Eisendosen nicht angegeben; sie müssen aber wohl gross gewesen sein, denn bei kleinen hat Prof. Kobert, der den Kunkel'schen Versuch mehrfach wiederholt hat, keine Färbung eintreten sehen. Was die Deutung obiger Versuche anbetrifft, so sieht Kunkel in der von ihm beobachteten Schwarzfärbung der Leber eine Stütze für die Annahme einer Resorption anorganischer Fe-Präparate; denn seiner Meinung nach verändert eine normale Leber beträchtlich weniger ihre Farbe, als eine von Eisenthieren entnommene Leber. Andererseits aber behauptet z. B. Zaleski, dass auch unter normalen Verhältnissen die Leber eine dunkelschwarze Farbe annimmt und Prof. Kobert konnte dies für manche scheinbar normale Leber bestätigen (von Schlachtthieren). Ich glaube, dass es überhaupt sehr schwierig ist, einwurfsfreie Schlüsse ausschliesslich auf Grund makrochemischer Reactionen gerade an der Leber und Milz zu ziehen, d. h. an Organen, die schon normaliter etwas Eisen enthalten können. Die mikrochemischen Reactionen, die ich an der Leber aller drei Hunde vornahm, schienen deutlicher zu sprechen; die mikroskopischen Bilder wiesen nämlich ein durchaus normales Verhalten auf, d. h. sie zeigten nur hie und da kleine, die Eisenreaction gebende Punkte. Der gut mit Wasser vor der Härtung abgespülte Darm aller drei Hunde blieb durch $(NH_4)_2S$ bei makro- und mikroskopischer Untersuchung unbeeinflusst, was gegen eine beträchtlichere Resorption spricht, denn sonst hätte man gerade im Darm das Eisen, und zwar entweder das in Resorption begriffene, oder das schon vielleicht zur Ausscheidung angelangte, antreffen müssen.

So viel geht aus den obigen Versuchen mit Sicherheit hervor: eine ausgiebige Resorption der angewandten zwei Eisenpräparate findet vom Darme aus nicht statt. Eine geringe Resorption dürfte vielleicht stattgefunden haben; aber es ist mir mehr als zweifelhaft, dass diese als eine physiologische angesehen werden darf. Durch grosse Dosen fast aller Metallsalze wird die Darmschleimhaut krank gemacht; ehe dieser Erkrankungsprocess so weit sich entwickelt hat, dass man grobe, anatomische Veränderungen mit dem Mikroskop oder gar mit blossem Auge wahrnimmt, besteht höchst wahrscheinlich ein Stadium, wo bei völliger anatomischer Integrität doch schon die physiologische Leistungsfähigkeit der Darmschleimhaut geschwächt ist. Diese Schwächung spricht sich darin aus, das dass Eisen nicht mehr wie

sonst in Form seiner officinellen Präparate total zurückgewiesen wird, sondern dass ein kleiner Bruchtheil davon durch die sonst den Eingang verwehrenden Epithelzellen hindurchschlüpft.

Natürlich musste es mich jetzt interessiren zu wissen, wie gross diese durchgeschlüpfte Menge ist, und namentlich, ob von den von mir als resorbirbar angesehenen Präparaten wirklich ceteris paribus mehr aufgenommen wird. Dazu ist natürlich die mikroskopische Methode insufficient; wo es bei der Eisenresorptionsfrage auf die Quantität des in der Leber enthaltenen Eisens ankommt, da muss man sich eben der quantitativen chemischen Analyse bedienen, um zu einem beweisenden Endresultat zu gelangen.

Es blieb somit nichts übrig, als Versuche mit quantitativer Eisenbestimmung in der Leber anzustellen. Solcher Versuche machte ich im Ganzen fünf und zwar an weissen Ratten. Normale, sowie mit Eisen vergiftete Ratten wurden entblutet, die Leber nach der Zaleskischen Methode mit Zuckerlösung durchgespült, bis zum constanten Gewicht getrocknet und der Eisengehalt bestimmt. Die Eisenbestimmung machte ich nach der von meinem Collegen N. Damaskin ausgearbeiteten Methode, dem ich hier für seine liebenswürdige Unterstützung bei meinen Analysen meinen besten Dank ausspreche. Ich führe hier die Methode nur in ganz kurzen Zügen an; ausführlich ist sie von Damaskin, Kumberg, Busch ([20]) und Anselm ([34]) besprochen. Die getrocknete Leber wird nach Zusatz einiger Tropfen Soda verkohlt, die Kohle mit H_2O ausgezogen, vom wässerigen Auszuge filtrirt, darauf verascht und die Asche mit HCl digerirt. Die auf diese Weise gewonnene HCl-Lösung der gesammten Salze der Asche wird mit dem bis zur beginnenden Krystallisation eingedampften Kohlefiltrate vereinigt, fast zur Trockne eingedampft und darauf mit concentrirter H_2SO_4 versetzt; durch vorsichtiges Erwärmen wird jetzt die HCl ausgetrieben und es bleiben im Tiegel lösliche Sulfate nach, die man in ein kleines 50 ccm fassendes Kölbchen quantitativ überführt. Die schwefelsaure Lösung wird nun unter CO_2-Atmosphäre mit Zink von bestimmten Fe-Gehalt reducirt und schliesslich mit Chamäleonlösung titrirt.

Versuch 11. Normale Ratte von 192 g Gewicht.
Die durchgespülte Leber = 10,29 g; Trockensubstanz = 1.6112 g, d. h. 15,6 %.
Titre der Chamäleonlösung: 1 ccm = 0,9663 mg Fe.
Verbraucht 1,25—0,1 = 1,15 ccm, entsprechend 1,1112 mg Fe.
Verbraucht Zn 1,95 g = 0,3783 mg Fe (1 g Zn = 0,194 mg Fe).
In der Leber also vorhanden: (1,1112—0,3783) mg Fe = **0,7829** mg Fe auf 10,299 Substanz.
Die Trockensubstanz der normalen Rattenleber enthält also **0,455** ‰ Fe.

Bei Zaleski, der eine grosse Reihe von Eisenbestimmungen an der ausgespülten Leber von Thieren ausgeführt hat, konnte ich keine Angaben für den Eisengehalt einer Rattenleber finden; seine Zahlen aber für Kaninchenleber (0,308 ‰) und für Hasenleber (0,469 ‰) stimmen sehr gut mit der von mir für die Rattenleber gefundenen Zahl überein.

Versuch 12. Eine Ratte von 143 g Gewicht bekommt im Laufe von 7 Tagen 800 mg Fe in Form des Ferrum oxydatum saccharatum.
Durchgespülte Leber = 8,0 g; Trockensubstanz = 1,0851 g, d. h. 14,8 %.

Titre der Chamäleonlösung: 1 ccm = 0,9663 mg Fe.
Verbraucht 1,2—0,1 = 1,1 ccm, entsprechend 1,0629 mg Fe.
Verbraucht Zn 1,52 g = 0,2948 mg Fe. Zinkgehalt wie vorhin.
In der Leber somit vorhanden **0,7681** mg Fe auf 8,0 g Substanz.
Die Trockensubstanz enthält **0,709** ‰ Fe.

Versuch 13. Eine Ratte von 185 g Gewicht bekommt im Laufe von 8 Tagen 400 mg Fe in Form des Ferrum oxychloratum.
Durchgespülte Leber = 10,2 g; Trockensubstanz 1,5915 = 15,6 %.
Titre der Chamäleonlösung: 1 ccm = 0,9663 mg Fe.
Verbraucht 1,6—0,1 = 1,5 ccm, entsprechend 1,4495 mg Fe.
Verbraucht Zn 1,92 g = 0,3735 mg Fe.
Die Leber enthält also **1,0770** mg Fe auf 10,2 g Substanz.
Die Trockensubstanz enthält **0,677** ‰ Fe.

Versuch 14. Eine Ratte von 135 g Gewicht bekommt im Laufe von 7 Tagen 7 g Hämogallol (= 19,5 mg Fe).
Durchgespülte Leber = 8,3 g; Trockensubstanz 1,3305 g = 16,0 %.
Verbraucht 1,4—0,1 = 1,3 ccm, entsprechend 1,2562 mg Fe.
Verbraucht Zn 1,53 g = 0,2968 mg Fe.
Die Leber enthält = **0,9594** mg Fe auf 8,3 g Substanz.
Die Trockensubstanz enthält **0,721** ‰ Fe.

Versuch 15. Eine Ratte von 115 g Gewicht bekam im Laufe von 7 Tagen 7 g Hämogallol mit dem Futter, worin 19,5 mg Fe enthalten sind. Sie blieb dabei ganz gesund und frass die Arznei ohne Nöthigung.
Durchgespülte Leber = 7,2 g; Trockensubstanz 1,1166 g = 15,5 %.
Verbraucht 1,4—01 = 1,3 ccm, entsprechend 1,2562 mg Fe.
Verbraucht Zn 1,63 g = 0,3162 mg Fe.
Die Leber enthält **0,9400** mg Fe auf 7,2 g Substanz.
Die Trockensubstanz enthält **0,842** ‰ Fe.

Diese fünf Versuche können in zweierlei Weise besprochen werden, je nachdem wir die absoluten dargereichten Eisenmengen, welche ja sehr verschiedene waren, mit ins Auge fassen oder nicht.

Lassen wir sie zunächst unberücksichtigt, so ergiebt sich, dass das Ferrum oxychloratum und das Ferrum oxydatum saccharatum solubile ganz entsprechend den Vermuthungen, welche wir aus der Schwefelammoniumreaction bei der vorletzten Versuchsreihe gezogen hatten, allerdings vom Darmcanal aus bei Anwendung grosser Dosen resorbirbar sind und dadurch den Eisengehalt der Leber erhöhen, dass aber die vom Hämogallol bewirkte Steigerung erheblicher ist.

In der Lebertrockensubstanz waren enthalten:	**0,455** ‰ Fe	bei der normalen Ratte ohne Eisenmedication.
	0,709 ‰ Fe	nach Einnahme von 800 mg Fe in Form des Ferrum oxydatum saccharatum.
	0,677 ‰ Fe	nach Einnahme von 400 mg Fe in Form des Ferrum oxychloratum.
	0,721 ‰ Fe	nach Einnahme von 19,5 mg Fe in Form von Hämogallol.
	0,842 ‰ Fe	nach Einnahme von 19,5 mg Fe in Form von Hämogallol.

Aus dieser Tabelle möchte ich den Schluss ziehen, dass die beiden officinellen Präparate nur resorbirt werden, falls die dem Organismus zugeführte Fe-Menge 0,21 — 0,56 % des Körpergewichtes der Ratten ausmacht, was auf den Menschen umgerechnet bis 300 g Fe betragen würde. Wenn man nämlich diese Zahlen genauer betrachtet, so zeigt sich, dass die Resorption eine minimale ist, die wohl nur dadurch zustande kommt, dass so enorme Eisendosen, wie ich schon vorhin ausführte, die Darmschleimhaut krank machen, wie man das Gleiche für das Mangan bei Cahn ([23]) experimentell nachgewiesen findet, dass diese Resorption also keine physiologische, sondern eine pathologische ist, die dem Organismus nichts nützt, sondern schadet. Eine einfache Berechnung zeigt nämlich, dass die Leber der Ratte II normaliter, d. h. in Analogie zu Ratte I, nur 0,496 mg Fe enthalten könnte; von den 800 mg Fe hatte sie also 0,768—0,496 = 0,272 mg Fe abgelagert, d. h. mit anderen Worten: von dem im Eisenzucker enthaltenen Eisen werden nur 0,034 % abgelagert; um 1 mg Fe resorbiren und ablagern zu können, müsste die Ratte über 2900 mg Fe bekommen. Macht man eine ähnliche Berechnung für die Ratte III, so ergiebt sich Folgendes: von den in Ferrum oxychloratum enthaltenen 400 mg Fe hatte die Ratte nur 0,353 mg Fe, oder nur 0,087 % resorbirt; um 1 mg Fe resorbiren und ablagern zu können, müsste die Ratte ca. 1100 mg Fe bekommen. Das Ferrum oxychloratum wird also besser resorbirt als das Ferrum oxydatum saccharatum, was man wohl seiner stärkeren Reizwirkung auf die Darmschleimhaut zuschreiben muss; in Anbetracht der eingeführten enormen Mengen und der geringen Ablagerung sind wir berechtigt zu sagen, dass beide Eisenpräparate nur in verschwindend kleinen procentischen Quantitäten resorbirbar sind. Was die practische Anwendung der officinellen Eisenpräparate anbelangt, so scheinen mir die angeführten drei Versuche geeignet zu sein, die Aussichtslosigkeit der zum Zweck der Eisenresorption vorgenommenen gewöhnlichen Eisenmedication darzulegen: man wird doch nicht einem Patienten verordnen wollen, einige Gramme Eisen zu geniessen, um davon Bruchtheile eines Milligramms ausnutzen zu können. Dass man dies früher nichtsdestoweniger den Patienten zugemuthet hat, weiss ich; aber ich wage zu behaupten, dass es gewiss bei vielen gründlich den Magendarmcanal verdorben hat. Jedenfalls wird man es gewiss fernerhin nicht mehr thun, wenn der Nachweis geführt werden kann, dass es resorbirbarere Präparate giebt. Ich suchte diese bessere Resorbirbarkeit für das Hämogallol zu erweisen, weil dieses schon von Busch untersucht und als resorptionsfähig bezeichnet wurde, und weil es zu den mildesten organischen Eisenpräparaten gehört, von dem man eine Schädigung der Darmschleimhaut wohl kaum zu befürchten hat. Betrachten wir darauf hin die Versuche 14 und 15, so ergiebt eine einfache Berechnung Folgendes. In Versuch 14 würde die Leber nach Analogie der unvergifteten Ratte bei 1,3305 g Trockensubstanz 0,6054 mg Fe enthalten haben; sie enthielt aber 0,354 mg Fe mehr, die aus den eingegebenen 19,5 mg stammten. Es waren also 1,81 % des eingegebenen Fe in der Leber abgelagert worden. In Versuch 15 würde die Leber nach Analogie der unvergifteten Ratte bei 1,1166 g Trockensubstanz 0,5080 g

Fe enthalten haben; sie enthielt aber 0,432 mg Fe mehr, die aus den eingegebenen 19,5 mg stammten. Es waren also 2,21 % des eingegebenen Fe in der Leber abgelagert worden. Stellen wir die Ergebnisse nach dieser Richtung hin zusammen, so ergiebt sich:

Vom	Ferrum oxyd. sacch.	wurden in der Leber abgelagert	**0,034** %,
„	Ferrum oxychloratum	„ „ „ „ „	**0,087** %,
„	Hämogallol	„ „ „ „ „	**1,310** %,
„	Hämogallol	„ „ „ „ „	**2,210** %.

Die abgelagerten Eisenmengen verhalten sich also bei den drei Präparaten wie **34 : 87 : 201.**

Wohlverstanden gelten aber die eben genannten Zahlen nur für die abgelagerten Eisenmengen und nicht ohne Weiteres auch für die resorbirten, die wir erst auf Grundlage der folgenden Ueberlegung berechnen müssen. Kumberg (20) fand nämlich, dass nach innerlicher Einnahme von officinellen Eisenpräparaten keine Vermehrung des Harneisens eintritt, während Busch (20) nach Einnahme von Hämogallol eine Steigerung des Harneisens nachweisen konnte. Da nun die resorbirte Eisenmenge aus der Summe des in der Leber abgelagerten und des im Harn ausgeschiedenen besteht, so ergiebt sich:

Vom	Ferrum oxydat. sacch.	werden resorbirt	**0,034** %,
„	Ferrum oxychloratum	„ „	**0,087** %,
„	Hämogallol	„ „	**23,410** %,
„	Hämogallol	„ „	**23,810** %.

Die resorbirten Eisenmengen verhalten sich also bei den drei Präparaten wie **34 : 87 : 2351.**

Die Schlussfolgerungen dieses Kapitels sind somit folgende:

1. Vom practischen Standpunkte aus können die zwei untersuchten officinellen Fe-Präparate als unresorbirbar betrachtet werden, weil sie selbst bei Darreichung übermässig grosser Dosen nur in verschwindend kleinen Quantitäten aufgenommen werden. Die Unresorbirbarkeit etwas kleinerer Dosen derartiger Präparate hat schon Kumberg nachgewiesen.

2. Dagegen wird das von mir geprüfte Hämogallol in beträchtlichen Mengen resorbirt. Die darauf bezüglichen Angaben von Busch sind somit von mir bestätigt und der Einwand von Neumeister (54), dass die Zahlen von Busch als „zufällige“ anzusehen seien, widerlegt worden. Uebrigens erschien Neumeister's Publication erst ein Jahr nach meiner Dissertation.

Ich muss zugestehen, dass diese Schlussfolgerungen bedeutend an Beweiskraft hätten gewinnen können, wenn die Versuchszahl eine grössere wäre; der Kern der Sache ist aber, wie mir scheint, schon aus der kleinen Zahl meiner Versuche zu ersehen. Jedenfalls glaube ich bewiesen zu haben, dass die von mir eingeschlagene Versuchsanordnung, am meisten geeignet ist, die viel umstrittene Resorptionsfrage des Eisens zu einer endgültigen Entscheidung zu bringen.

Auf das Hämol erstreckten sich meine Versuche nur aus dem Grunde nicht, weil mein College Grahe und Herr Prof. v. Mering in Halle mit Ausnutzungsversuchen über diese Substanz beschäftigt sind.

VII. Literaturverzeichniss.

1. F. Bidder und C. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig 1852, p. 411.
2. G. Bunge, Lehrbuch der physiolog. und patholog. Chemie. Leipzig 1889, p. 88—91.
3. Gmelin, Versuche über die Wege, auf welchen Substanzen aus dem Magen und Darmcanal ins Blut gelangen. Heidelberg 1820, p. 89.
4. E. W. Hamburger, Prager Vierteljahrsschrift für Heilkunde Bd. **130**, 1876, p. 114.
5. C. F. Müller, Ueber das Vorkommen von Eisen im Harn bei verschiedenen Krankheiten und nach Zufuhr von Eisenpräparaten. Inaug.-Diss. Erlangen 1882.
6. Walter, Zur Frage über die Aufnahme von Eisenpräparaten bei gesunden Menschen. Wratsch 1887, p. 888.
7. Gottlieb, Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **26**, 1890, p. 139.
8. C. A. Socin, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **15**, 1891, Heft 2, p. 93.
9. R. Kobert, Diese Institutsarbeiten Bd. **7**, 1891, p. 123.
10. Scherpf, Ueber Resorption und Assimilation des Eisens. Inaug.-Diss. Würzburg 1878. Sep.-Abdr. aus Rossbach's pharm. Unters. Bd. **2**.
11. Dietl und Heidler, Vierteljahrsschrift f. die prakt. Heilkunde Bd. **2**, 1874.
12. Nothnagel und Rossbach, Handbuch d. Pharmakologie 1885. Russisch.
13. Harnack, Lehrbuch der Arzneimittellehre 1883.
14. Buchheim, Lehrbuch der Pharmakologie 1870. Russisch.
15. Podwyssotzki, Pharmakologie des Eisens. Wratsch 1885, Nr. **18**, **19**, **21** und Vorträge über Pharmakologie von Dybkowski. Kiew 1885.
16. Kletzinski, Zeitschr. der k. k. Gesellschaft der Aerzte zu Wien. Zehnter Jahrgang, Bd. **2**, 1854, p. 281.
17. Luton, Études de Thérapeutique générale et spéciale etc. Paris 1881.
18. Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **9**, 1885, p. 84.
19. R. Kobert, Petersburger med. Wochenschr. 1891, Nr. 9.
20. N. Damaskin, J. Kumberg, Ch. Busch, E. Stender, Diese Institutsarbeiten Bd. **7**, 1891, p. 40, 69, 85, 100.
21. Pio Marfori, Ueber die künstliche Darstellung einer resorbirbaren Eisenverbindung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. **29**, 1891, p. 212.
22. R. Kobert, Zur Pharmakologie des Eisens und Mangans. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **16**, 1883, p. 384.
23. Cahn, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **18**, 1884, p. 257.
24. A. Mayer, De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Inaug.-Diss. Dorpat 1850.
25. Kölliker und Müller, Verhandlungen der phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg Bd. **6**, 1856, p. 516.
26. Quincke, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **33**, 1883, p. 22.
27. Glaevecke, Ueber subcutane Eiseninjection. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. **13**, 1883, p. 30.
28. Jacobj, Ueber Eisenausscheidung aus dem Thierkörper nach subcutaner und intravenöser Injection. Inaug.-Diss. Strassburg 1887.
29. C. Lehmann, Fr. Müller, I. Munk, H. Senator und N. Zuntz, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Suppl. zu Virchow's Archiv Bd. **131**, 1893. Diese wichtige Arbeit erschien erst, als vorliegender Bogen bereits im Druck war.
30. St. Zaleski, Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens etc. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **23**, 1887, p. 317.
31. Wichert, Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1860.
32. Kunkel, Zur Frage der Eisenresorption. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **50**, 1891, p. 24.
33. Quincke, Ausscheidung von Arzneistoffen durch die Vaginalschleimhaut, Darmschleimhaut etc. Du Bois-Reymond's Arch. Jahrg. 1868, p. 150.
34. R. Anselm, Ueber die Eisenausscheidung durch die Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1891. Verbessert abgedruckt in diesen Institutsarbeiten Bd. **8**, 1892, p. 51.

35. Annuschat, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. 7, 1877, p. 45.
36. Ellenberger und Hofmeister, Arch. f. Thierheilkunde Bd. 9, 1883.
37. E. Ludwig, Wiener klin. Wochenschr. 1890, Nr. 28, 29, 30.
38. C. Jacobj, Arch. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 28, 1891, p. 257.
39. R. Gottlieb, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 15, 1891, p. 371.
40. Quincke, Ueber Siderosis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 25 u. 27, 1880, pp. 580 resp. 193.
41. Quincke, a) Ueber perniciöse Anämie. Samml. klin. Vorträge v. Volkmann Nr. 100, 1876.
b) Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 20, 1877, p. 1.
42. Peters, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 32, 1883, p. 182.
43. Kunkel, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 5, 1881, p. 40.
44. Minkowski und Naunyn, Ueber den Icterus bei Polycholie etc. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. 21, 1886, p. 19.
45. Valentini, Ueber die Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes beim Kaltblüter. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 24, 1888, p. 412.
46. Kiener und R. Engel, Comptes rendus de l'Académie des sciences. Tome 103, 1887, p. 394.
47. St. Zaleski, Studien über die Leber. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 10, 1886, p. 479.
48. R. Schneider, a) Ueber Eisenresorption in thierischen Organen und Geweben. Berlin 1888. Abdruck aus den Abhandl. der k. preuss. Akad. der Wissensch. zu Berlin vom Jahre 1888.
b) Neue histol. Untersuchungen über die Eisenaufnahme des Proteus. Sitzungsber. der k. preuss. Akad. der Wissensch. zu Berlin Bd. 36, 1890, Sitzung vom 17. Juli.
49. St. Zaleski, Die Vereinfachung von makro- und mikrochemischen Reactionen. Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 14, 1889, p. 274.
50. Metschnikoff, Ueber die Beziehungen der Phagocyten zu Milzbrandbacillen. Arch. f. pathol. Anat. Bd. 107, 1887, p. 209.
51. T. Mall, Die Blut- und Lymphwege im Dünndarm des Hundes. Leipzig 1887, pp. 17, 37.
52. H. Meyer und Fr. Williams, Ueber acute Eisenwirkung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 13, 1880, p. 70.
53. J. Disse, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 36, 1890, p. 221.
54. Rich. Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Erster Theil. Jena 1893, p. 314.
55. Bannwarth, Untersuchungen über die Milz. Erster Theil. Habilitationsschrift. Sep.-Abdr. aus Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 38, 1891. Mit sehr schönen Abbildungen der histologischen Verhältnisse der Katzenmilz.

II.

Ein Beitrag zur Pharmakologie des Silbers.

Von

Demselben.

Die Untersuchungen über das Schicksal des Eisens im thierischen Organismus, die in den letzten Jahren besonders zahlreich waren, und an denen auch ich mich durch vorstehende kleine Studie betheiligt habe, brachten nicht nur dieses Thema einer endgültigen Lösung näher, sondern zeigten zugleich auch den Weg für analoge Forschungen bezüglich anderer Metalle.

Vor Allem käme in dieser Hinsicht das Silber an die Reihe, denn erstens sind unsere Erfahrungen über das Schicksal dieses Metalles im Thierkörper recht lückenhaft, und zweitens fordern die bekannten Silberablagerungen beim Menschen, für die wir wohl den Namen Argyrie, aber keine genügende Kenntnisse besitzen, zu weiteren Untersuchungen gerade auf.

I. Ueberblick über den Stand der Argyriefrage nach der Zusammenstellung von Krysiński.

Vor sieben Jahren hat in unserem Institute Stanislaus Krysiński [1]) eine Dissertation angefertigt, welche eine Uebersicht der Literatur enthält. Da diese Arbeit nicht in den Institutsarbeiten abgedruckt worden ist, so erscheint es Prof. Kobert passend den historischen Theil derselben, da er zum Verständniss meiner eigenen Versuche von Belang ist, hier wiederzugeben.

Seit dem Ende des 18. Jahrhunderts ist es bekannt, dass nach längerem therapeutischen Gebrauch (oder richtiger Missbrauch) der Silberpräparate manchmal eine graue Hautverfärbung zum Vor-

[1]) Ueber den heutigen Stand der Argyriefrage. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.

schein kommt. Wer zuerst diesen Zustand beschrieben hat, konnte ich leider nicht feststellen. Eine vielleicht darauf bezügliche Schrift des Grafen Roncalli Paroloni, welche unter dem Titel Humanum genus a venenis quotidianis liberatum (Bresciae 1764) erschien, und in der vor der chronischen Darreichung von Gold und Silber ernstlich gewarnt wird, konnte ich leider nicht zur Einsicht erhalten. Krysiński hat sie unerwähnt gelassen. Lewin[1]) führt, leider ohne Jahreszahl, folgende Notiz an, die mir ins vorige Jahrhundert zu gehören scheint: „Ein Prediger war von einem Arzte lange mit Silbernitrat innerlich behandelt worden, bis er so schwarz wurde, dass sich die damalige Königin von Schweden, die den Sachverhalt nicht kannte, beim Anblick dieses Mannes wunderte, dass man einen Neger habe zum Feldprediger machen können.“ Diesen eigenthümlichen Zustand hat man seit jeher mit dem Namen Argyria belegt.

Nach Orfila[2]) ist im Jahre 1829 durch einen Sectionsbericht bekannt geworden, dass nicht nur die Haut, sondern auch die inneren Organe an der Verfärbung Theil nehmen. Der Kranke, von dem Orfila schreibt, soll wegen Epilepsie 18 Monate lang Arg. nitr. genommen haben und infolge einer aufgetretenen Leberkrankheit zu Grunde gegangen sein. Durch Braude wurde in den Organen des Defunctus Silber auf chemischem Wege nachgewiesen. Dieser Befund, wie so viele andere, scheint gar bald wieder vergessen worden zu sein, so dass Frommann[3]) in seiner im Jahre 1859 erschienenen Arbeit ganz ausdrücklich im Titel hervorhebt, dass die Argyrie in seinem Falle mit Silberabscheidung in den inneren Organen vergesellschaftet war. Auf die Art und Weise der Silberabscheidung werden wir unten etwas näher eingehen. Hier will ich nur gleich bemerken, dass über die Bedeutung dieser Ablagerung die Meinungen ausserordentlich verschieden sind. Ein so ausgezeichneter Forscher, wie Charcot[4]) z. B., der selbst eingehend experimentell, historisch und klinisch die Silberfrage studirte, hält die genannte Ablagerung für ganz bedeutungslos und ist geneigt, dieselbe auf die gleiche Stufe der Hautverfärbung wie die nach Tätowirung zu stellen. Er schreibt wörtlich: „Après un traitement longtemps prolongé et après avoir pris une quantité considérable de nitrate d'argent, le malade peut offrir cette teinte ardoisée de la peau, qui constitue le seul inconvénient sérieux de la médicamentation argentique.“ Charcot scheint also die ihm sehr wohl bekannte Silberablagerung in den inneren Organen für ganz gleichgültig für die weitere, regelmässige Function des Organismus zu betrachten und die toxische Wirkung, die er an seinen Versuchsthieren sogar selbst feststellte, für beim Menschen nicht vorkommend zu halten. Derselben Meinung scheinen mir auch Jacobi[5])

---

[1]) Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Zweite Aufl. (Berlin 1893) p. 739.

[2]) M. Orfila, Traité de toxicologie (Paris 1843) p. 21—22. Die ersten Thierversuche stammen von J. L. Orfila.

[3]) C. Frommann, Ein Fall von Argyria mit Silberabscheidungen im Darm, Leber, Nieren und Milz. Virchow's Arch. Bd. 17, 1859, p. 135—147.

[4]) Charcot et Ball, Art. Argent. (Emploi médical). Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales Tome 6, p. 65—82.

[5]) Jos. Jacobj, Ueber die Aufnahme der Silberpräparate in den Organismus. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, 1878, p. 198—217.

und Eulenburg[1]) zu sein, von denen der letztere auf dem ersten Congress für innere Medicin nicht nur die Darreichung der Silbersalze, sondern sogar auch ihre subcutane Anwendung befürwortete und der erstere[2]), als Schluss seiner Untersuchungen, den Satz aufstellt: „Es ist nicht bewiesen, dass sie (die Silberpräparate) vom Verdauungscanal aus überhaupt irgend welche giftige allgemeine Wirkung äussern.“

Ueber die weiteren Schicksale der in den Darmtractus eingeführten Silberpräparate herrschen folgende Meinungen. Krahmer[3]) betrachtet die schwarzen in der Haut abgelagerten Körnchen für Silberalbuminat. Frommann[4]) meint, dass das aufgenommene Silbernitrat im Magen schon in Silberalbuminat übergeführt wird, dass es als solches, durch die Darmzotten aufgenommen, in deren Parenchym es theilweise als unlöslicher Niederschlag abgelagert wird, theilweise aber im flüssigen Zustande, in die Blutgefässe geräth, mit dem Blutserum in den verschiedenen Organen aus den Gefässen transsudirt und entweder in die Gefässwandungen oder in das Parenchym der Organe abgelagert wird. Riemer[5]), der ebenfalls einen Fall von menschlicher Argyrie zu untersuchen Gelegenheit hatte, ist darüber einer anderen Meinung. Riemer behauptet, dass die dargereichten Silberpräparate schon im Magen zu metallischem Silber reducirt und in diesem Zustande von den Darmzotten aufgenommen werden. Riemer behauptet weiter, dass die Wanderung des Silbers in dem metallischen, molekulären Zustande erfolgt und dass die Silberpartikelchen an den epithelialen Ueberzügen und elastischen Membranen (Membranae propriae) eine unübersteigliche Grenze finden, wobei er ausdrücklich hervorhebt, dass die zelligen Gebilde von jeder Ablagerung immer frei sind. Für die Verbreitung des Silbers nimmt Riemer die Blutgefässe und das interstitielle Gewebe der Organe in Anspruch. — Die meisten übrigen Forscher betrachten die in den Organen abgelagerten Körnchen für reducirtes, metallisches Silber, ohne sich jedoch über die Art und Weise der Ablagerung und den Ort der Reduction näher auszusprechen. Jacobi, der seine Untersuchungen aus Anlass der Riemer'schen Hypothese unternommen hat, konnte die Angaben Riemer's insofern nicht bestätigen, als das Silber nach ihm nicht im reducirten Zustande durch die Magen- und Darmwandungen durchdringt. Dagegen scheint ihm Riemer darin Recht zu haben, dass die Vertheilung des Silbers im Körper durch die Annahme am einfachsten erklärt wird, wonach die Silberablagerung nicht durch sich bildende Niederschläge des Silbers aus einer gelösten Verbindung an den Orten, wo sie später vorgefunden wird, erfolgt, sondern durch Transport von bereits reducirtem Silber in Gestalt unlöslicher Körnchen durch Blut und Lymphe und Zusammenschwämmung dieser Körnchen nach physicalischen Gesetzen. Loew[6])

---

[1]) Citirt nach dem Berichte Kobert's in Schmidt's Jahrbüchern Bd. **198**, S. 201—202.

[2]) l. c. p. 213.

[3]) L. Krahmer, Analecta historica de Argento nitrico pharmaco. Hallae 1837.

[4]) l. c. p. 144.

[5]) B. Riemer, Ein Fall von Argyrie. Archiv der Heilkunde Bd. **16**, 1875, p. 296—325 u. Bd. **17**, 1876, p. 330—367.

[6]) O. Loew, Zur Chemie der Argyrie. Archiv f. d. gesammte Physiologie Bd. **34**, 1884.

vertritt wieder eine andere Ansicht. Er polemisirt vor Allem gegen die Behauptung Riemer's, dass das Silber durch die epithelialen Zellen nicht durchdringen und überhaupt die Zellen ganz freilassen soll. Er betrachtet die abgelagerten Körnchen ebenfalls für reducirtes, metallisches Silber, behauptet aber positiv, dass die Reduction an Ort und Stelle der Ablagerung und ausschliesslich durch die Thätigkeit des lebenden Zellprotoplasma erfolgt. Es fehlt endlich auch nicht an Vertretern der Ansicht, dass die schwarzen Körnchen Chlor- oder Schwefelsilber seien.

Die Frage, ob das einmal aufgenommene Silber auf irgend welche Weise den Organismus wieder verlassen kann, wird von verschiedenen Forschern beantwortet. M. Orfila war der erste, der nach Darreichung einer grösseren Silberdose bei einem Hunde, dem er den Oesophagus und den Penis nachträglich zuschnürte, nach 20 Stunden Silber im Harne des getödteten Thieres nachwies. Mayençon und Bergeret behaupten, dass das aufgenommene Silber leicht und prompt als Chlorsilber von dem Organismus absorbirt werde und als solches prompt im Urin erscheine. Charcot, der seine Nervenkranken in der Salpêtrière reichlich mit Silbernitrat behandelt, behauptet, dass Cloëz aus dem Urin seiner Kranken ein Kügelchen metallisches Silber dargestellt habe. Der Nachweis des Silbers im Schweisse soll dagegen noch Niemanden gelungen sein. Ungeachtet der positiven Befunde in Bezug auf den Harn behaupten J. L. Orfila und Jacobj [1]) ganz entschieden, dass das Silber nie durch die Nieren ausgeschieden werde, und dass die gegentheilige Behauptung anderer Forscher auf einem Fehler der Untersuchungsmethode beruhe.

Bogoslowsky [2]) beschreibt sehr auffallende Veränderungen der Blutkörperchen und der Muskeln nach Darreichung von Silberpräparaten. Er behauptet bei seinen Versuchsthieren eine constante Hämoglobinabnahme im Blute constatirt zu haben, die bis zur Hälfte der ursprünglichen Menge sich steigern könne. Ausser der Hämoglobinabnahme konnte Bogoslowsky das Auftreten des Hämatinstreifens im Blutspectrum wahrnehmen. Der Blutzerstörung schreibt er denn auch die Kachexie und den endlichen letalen Ausgang der Vergiftung zu. Hierzu sei beiläufig bemerkt, dass es Krysiński nicht gelungen ist, an seinen Versuchsthieren, welche erhebliche Dosen nicht ätzender Silbersalze erhalten hatten, ja selbst nicht an mit Silberdoppelsalz versetztem frischen Blute ausser einem im letzten Falle sehr deutlichen Erblassen der rothen Blutkörperchen irgend welche andere Veränderung im Blute und in den Muskeln zu constatiren.

Unbegreiflicherweise erblicken recht viele eine wesentliche Stütze der Riemer'schen Hypothese darin, dass Virchow [3]) die Argyrie in dem Kapitel über Metastasen abhandelt und laut der Citate vom Silber in Substanz reden soll; der fragliche Passus lautet aber wörtlich: „Wenn Jemand Silbersalze gebraucht, so erfolgt ein Eindringen derselben in die Gewebe; wenden wir sie nicht in eigentlich ätzender,

---

[1]) l. c. p. 208.

[2]) Bogoslowsky, Ueber die Veränderungen, welche unter dem Einflusse des Silbers im Blute und im Bau der Gewebe erzeugt werden. Virchow's Archiv Bd. **46**, 1869, p. 409—436.

[3]) Virchow, Die Cellularpathologie (Berlin 1871) p. 250.

zerstörender Weise an, so gelangt das Silber in einer Verbindung, deren Natur bis jetzt nicht hinreichend bekannt ist, in die Gewebstheile und erzeugt an der Applicationsstelle, wenn es lange genug angewendet wird, eine Farbenveränderung. Ein Kranker, welchem in der Klinik des verstorbenen v. Gräfe eine Lösung von Argentum nitricum zu Umschlägen auf das Auge verordnet war, gebrauchte als gewissenhafter Patient das Mittel vier Monate lang; das Resultat davon war, dass seine Conjunctiva ein intensiv bräunliches, fast schwarzes Aussehen annahm. Bei Untersuchung eines ausgeschnittenen Stückes derselben fand ich, dass eine Aufnahme des Silbers in die Substanz (nämlich der Conjunctiva) erfolgt war, so zwar, dass an der Oberfläche das ganze Bindegewebe eine leicht gelbbraune Farbe besass, in der Tiefe aber nur in den feinen elastischen Fasern oder Körperchen des Bindegewebes die Ablagerung stattgefunden hatte; die eigentliche Grund- oder Intercellularsubstanz war vollkommen frei geblieben. — Ganz ähnliche Ablagerungen geschehen auch in entfernteren Organen bei innerem Gebrauch des Mittels." Diese Worte sind doch wohl deutlich genug. Wenn jedoch trotz der Klarheit derselben Jemand noch Schwierigkeiten darin finden sollte, dass Virchow die Argyrie bei den Metastasen abhandelt, so erlaube ich mir ebenfalls wörtlich die ganze Stelle anzuführen, in welcher v. Recklinghausen[1]) seine Ansicht über Argyrie und Metastasen ausspricht: „Zur Metastase rechnen wir es nicht nur, dass corpusculäre und ungelöste Substanzen abgelagert werden, sondern auch in Lösung befindliche Körper werden mit den Flüssigkeiten des Organismus fortgeleitet, und können an irgend einem Punkte fixirt werden, so dass sie alsdann unter den Begriff der Metastase fallen. Ihre Ablagerung erfolgt nachweislich mittelst ihrer besonderen Beziehung, ihrer chemischen Verwandtschaft zu den Geweben des Ortes der Metastase, bald als eine Tinction der Gewebe nach Art der künstlichen Färbungen. Die Argyrie, welche sich nach längerem innerlichen Gebrauch von Silbernitrat einstellt, bildet eine Ablagerung von äusserst feinem reducirten Silber, zunächst in den inneren Schichten der Wandung der grösseren Blutgefässe und in den adventitiellen bindegewebigen Scheiden der kleinsten Arterien, am constantesten an den Schlingen der Glomeruli der Nieren und in den Schweissknäueln, hier wie an den geraden Harncanälchen der Nieren innerhalb der Tunica propria; die Glashaut der Haarbälge und Talgfollikel wird nur undeutlich imprägnirt, dagegen die Papillarschicht der äusseren Haut und der Schleimhäute, das Bindegewebe der Darmzotten, sowie der Zotten des Plexus chorioidei der Hirnventrikel evident gefärbt. Letzteres Verhältniss ist um so auffallender, als Gefässe und Gefässscheiden des Gehirns und der Pia sich absolut silberfrei erweisen. Dura und andere seröse Membranen, namentlich das Peritoneum des Mesenteriums erscheinen mit Streifen von Silberkörnchen schwach durchsetzt, sämmtliche epitheliale Gewebe vollkommen silberfrei. Die Silberkörnchen zeigen in jenen Stellen durchaus keine besondere Beziehung zu den Zellen, den Bindegewebszellen, Wanderzellen u. s. w.; sie lagern anscheinend ungebunden in den Saftcanälen oder gar in den

---

[1]) F. v. Recklinghausen, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung (Stuttgart 1883) p. 173—174.

Tunicae propriae der Drüsencanälchen, und dieser Umstand spricht nicht für die Annahme Riemer's, dass das Silber bereits in fester Gestalt als feinste Körnchen vom Darmkanal aus resorbirt und den Geweben zugeführt wird. Die Ablagerungstätten sind durchaus andere, wie die des feinkörnig dem Blute einverleibten Zinnobers, namentlich bleibt das ganze Capillargebiet des Lebergewebes von der Silberablagerung frei. Da das Bindegewebe von der Stufe des sog. adenoiden Gewebes den bevorzugten Sitz dieser natürlichen Versilberung abgiebt, da ausserdem auch die serösen Membranen Silberdepots darbieten, so scheint es der üppige Strom des Gewebssaftes zu sein, welcher die Zufuhr und Abscheidung des Silbers besonders begünstigt.“ Auch diese Sätze lassen an Deutlichkeit nichts zu wünschen übrig. Cohnheim [1]) endlich sagt nach Anführung der Ansichten von Frommann und Riemer: „Dass diese letztere Anschauung (Riemer's) in mancher Hinsicht bestechend ist, gestehe ich gern; nur wollen Sie sich erinnern, dass die Ablagerung von fein vertheilten Zinnoberkörnchen oder fein zerriebener chinesischer Tusche, die direct ins Blut von Thieren gebracht werden, nicht an demselben Orte erfolgt, wie die Silberdepots der Argyrie.“

Um die Sache durch unwesentliche Punkte nicht mehr zu compliciren, wollen wir uns den wenigen gut gestützten anatomischen Daten zuwenden, und vor Allem die erste genaue anatomische Untersuchung ausführlich mittheilen.

Frommann hat im Londoner deutschen Krankenhause Gelegenheit gehabt, einen alten Mann zu beobachten, der mit ausgesprochenen Symptomen von Argyrie die Hülfe des Spitals in Anspruch nahm. Laut Aussage soll der Kranke im Jahre 1856 infolge von allerlei Unglücksfällen nervöse Anfälle bekommen haben, gegen welche er mit Silbernitrat behandelt wurde. Er bekam in den ersten Wochen der Behandlung 0,1 g und in den letzten 9 Monaten 0,4 g des oben genannten Mittels pro die, und soll im Ganzen 105 g verbraucht haben. Während dieser Behandlung sind die nervösen Anfälle zwar seltener geworden; es entwickelten sich aber allgemeine Schwäche und Kräfteverfall, Appetitlosigkeit, bedeutende Verdauungsbeschwerden, dann eine graue Verfärbung der Haut sowie heftige Schmerzen in der Magen- und Nabelgegend und Blutbrechen. Frommann bemerkt ausdrücklich, dass alle diese so sehr unerfreulichen Symptome der Silberbehandlung den behandelnden Arzt nicht abgehalten haben, die Kur in gleicher Weise noch einige Monate fortzusetzen. Nach der endlichen Einstellung derselben hat der auf das Aeusserste geschwächte Patient trotzdem noch eine weitere Zunahme der Verfärbung seines Gesichtes bemerkt. Nach einigen Monaten erholte er sich etwas und begab sich aus Sebastopol nach London, wo er bald sich in das deutsche Hospital aufnehmen liess. Nach 10 Wochen war sein Zustand zeitweise so weit gebessert, dass er im Stande war, auch kräftigere Speisen ohne Blutbrechen und ohne erhebliche Beschwerden zu ertragen. Das in der Regel 1—2 Stunden nach dem Essen eintretende Erbrechen und eine oft wochenlang anhaltende Verstopfung stellten sich jedoch leider bald wieder ein, und eine sich entwickelnde Lungentuberculose beschleunigte die Auflösung. Der Patient wurde in diesem Zustande abermals in das Spital aufgenommen und verschied nach 2 Tagen. Aus dem Status der letzten Lebenstage heben wir nur hervor, dass der Urin hell, bernsteingelb, wenig sedimentirend, nicht eiweisshaltig und von spec. Gew. 1,010 war.

Aus dem ausführlichen Sectionsbefund [2]) heben wir Folgendes hervor. Die während des Lebens beobachtete und durch den grösseren Blutreichthum be-

---

[1]) Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie (Berlin 1877) p. 521—522.

[2]) Mehrere auf diesen Befund bezügliche mikroskopische Abbildungen finden sich reproducirt in Kobert's Lehrbuch der Intoxicationen (Stuttgart 1893) p. 279.

dingte mehr bläuliche Färbung der Haut an Nase und Lippen war geschwunden und an ihre Stelle eine mehr graue getreten, die sich auch über die übrigen Theile des Gesichts erstreckte. Im Hirn fand sich neben Trübung der Arachnoïdea eine gleichmässig graublaue Färbung des Plexus chorioidei. In beiden Lungen fanden sich neben zahlreichen alten Adhäsionen, Schrumpfungen, verkalkten und exulcerirten Cavernen, eine frische miliare Tuberculose. Im Herzen fanden sich Spuren einer chronischen Endocarditis und atheromatöser Entartung der Kranzgefässe. Im Magen fand sich eine beträchtliche Quantität stark saurer, brauner, mit vielem Blut vermischter Flüssigkeit. Die mit dickem Schleim bedeckte, rosenrothe, gewulstete Schleimhaut zeigte zahlreiche Erosionen und hämorrhagische Extravasate. Ziemlich in der Mitte befand sich ein 7 cm langes und 5 cm breites Geschwür. Die begrenzende Schleimhaut war tief roth gefärbt und bildete einen steil abfallenden Wall. Der Geschwulstgrund war mit schmutziggelbem Exsudat und geronnenem Blut bedeckt. In demselben befand sich ein etwa ein zweithalergrosser Substanzverlust aller Magenhäute. Die Basis des Ulcus war sonst durch die vordere Fläche des Pankreas gebildet, dessen maschiges Gewebe mit Eiter bedeckt war. Am Pylorus befand sich eine ringförmige Strictur, deren Oeffnung gerade noch für einen Bleistift passirbar war. Weder im Magen, noch im Duodenum liess die der Strictur anliegende Schleimhaut einen Substanzverlust oder Entzündungsspuren erkennen. Der Darm war stark contrahirt, die Schleimhaut, namentlich im Ileum, sehr verdünnt. Die Oberfläche der Mucosa im Duodenum und Jejunum war mit zahlreichen schwarzen Körnchen wie übersäet, welche entlang den Furchen der Falten am dichtesten neben einander gedrängt waren und sich hier als dunkle Pigmentirung der Schleimhaut markirten, während sie auf den Falten weiter aus einander gestellt waren. Am reichlichsten fanden sich diese Ablagerungen im Duodenum und im oberen Theil des Jejunum, während sie weiter, nach dem Ileum zu, immer spärlicher wurden und endlich ganz verschwanden. Im oberen Querstück des Duodenum erscheinen die Körnchenanhäufungen beim Fehlen der Falten nicht in Form von Streifen, sondern in Gruppen zusammen und bildeten runde oder ovale, etwa groschengrosse Flecke, die in der Mitte am dunkelsten gefärbt waren. Die mikroskopische Untersuchung des Darmes ergab, dass die Darmzotten hauptsächlich in ihrem oberen Ende Gruppen von tiefschwarzen, dicht an einander gedrängten Körnchen enthielten, welche sich in einen schmalen Saum bis zur Basis der Zotte hinzogen. Die Grösse und Form der einzelnen Partikel, aus welchen diese Einlagerung besteht, variirte sehr, indem sich im selben Präparate neben einem ganz feinkörnigen Belag, der meist bis an den Epithelialüberzug streifte, in mannigfachen Abstufungen grössere, mehr rundliche oder auch unregelmässig begrenzte, hie und da mit Zacken und scharfen Kanten versehene und meist im Centrum der Zotte gelegene Körnchen vorfanden, die jedoch eine ausgesprochene Krystallform nicht wahrnehmen liessen. Ihre Grösse betrug an einzelnen Präparaten etwa das Doppelte der im Inneren der Zotte befindlichen Zellen.

Milz derb, das Balkennetz stark entwickelt, Kapsel gerunzelt, Schnittfläche glatt, Arterien atheromatös entartet. Hält man dünne, durchscheinende Schnitte gegen das Licht, so bemerkt man deutlich feine, dunkle Linien und Punkte über das Präparat zerstreut, und bei der mikroskopischen Untersuchung fällt sogleich die aschgraue Färbung der kleinen Venen auf, deren Wandungen von einem sehr fein zertheilten körnigen Niederschlag bedeckt sind. Die Färbung ist ziemlich gleichmässig verbreitet und nur an den Winkeln der Theilungsstellen erscheint der Belag schwach und aus etwas grösseren Körnchen zusammengesetzt. Ueberall aber ist der Belag auf die Gefässe selbst beschränkt und lässt sich von deren Membran nicht weiter in das Parenchym verfolgen.

Die Leber klein, sehr blutreich, Läppchen scharf gesondert, Parenchym hellbraun, Leberzellen verfettet. Ausserordentlich reichlich und über das ganze Organ in gleicher Weise verbreitet finden sich hier Körnchenablagerungen, welche die Wandungen der feineren Pfortaderäste und kleiner Lebervenen durchsetzen, zum Theil auf ihrer Aussenfläche noch einen verschieden dicken Belag bilden, dagegen die Capillaren ganz unbetheiligt lassen. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man bei querdurchschnittenen, kleinen Gefässen, wie an den Centralvenen, das offene, helle Lumen von einem tiefschwarzen Saume eingefasst, der so dicht in und um die Gefässhaut abgelagert ist, dass er die letztere selbst nicht mehr erkennen lässt und als ein feinkörniger, dünngestreifter Belag sich noch auf die nächste Lage der begrenzenden Leberzellen

fortsetzt. An etwas grösseren und der Länge nach durchschnittenen Gefässen finden sich die Ablagerungen bei Weitem nicht so dicht, und neben einer ziemlich gleichmässig in die Gefässwand und auf ihre Aussenfläche abgelagerten Körnerschicht finden sich nur hie und da grössere Partikel eingestreut oder liegen, wie namentlich in dem Winkel der Theilungsstellen, in schwarzen, compacten Haufen zusammen. An den Gefässen, wo mit blossem Auge nur noch eine graue Färbung unterschieden werden konnte, liess sich mikroskopisch die Abscheidung als eine dünn vertheilte, körnige Schicht durch die Wandung verfolgen, die indessen die letztere nicht gleichmässig durchsetzt, sondern überall, den Fasern und Zügen des Bindegewebes aufliegend, ein schwarzes Gitterwerk mit freien, dazwischen liegenden Maschen bildet. An der Stelle der Lebervene, wo die kleinen, siebartig in der Wand vertheilten Gefässe einmünden und als schwarze Punkte hervortreten, findet man um die Einmündungsstelle den Körnchenbelag noch als einen schwarzen Hof, der die Gefässöffnung wie ein Gürtel umfasst und im weiteren Umkreise an grösseren Gefässen sich ganz verliert, oder bei kleineren in die eben beschriebenen Ablagerungen auf der inneren Haut übergeht.

In der Niere fanden sich die auffallendsten und verhältnissmässig reichlichsten Körnchenablagerungen, wo sie von dem Gefässknäuel der Malpighi'schen Körperchen und dem Capillarnetz zwischen den gestreckten Harncanälchen ihren Ausgang genommen hatten. Die Pyramiden zeigten sämmtlich eine dunkelgraue Färbung, die am tiefsten und fast rein schwarz in der Nähe der Papillen ist, nach der Corticalsubstanz zu lichter wird und auf diese selbst nicht übergeht. Die Malpighi'schen Körperchen springen über die ganze Schnittfläche als kleine schwarze Punkte hervor, die, mikroskopisch betrachtet, nichts als eine schwarze, ausserordentlich feinkörnige Masse erkennen lassen, welche genau der Form der Gefässknäuel entspricht und sich scharf von der Innenwand der Kapsel abhebt. Auf Zusatz von Aetzkali quellen die peripheren Windungen auf und lassen die auf und zwischen ihnen abgelagerten Körnchen unterscheiden. Nach der Mitte zu ist jedoch der Belag zu dick, um die Gefässschlingen durchscheinen zu lassen. Ausser den ganz schwarzen finden sich noch zahlreiche Malpighi'sche Körper, bei denen die Abscheidung weniger reichlich erfolgt. Sie zeigen eine mehr bräunliche, mitunter violette Färbung, und die deutlich zu unterscheidenden Windungen erscheinen wie bestäubt. Die Zahl der unveränderten Malpighi'schen Körperchen ist sehr gering. Dieselbe gleichmässig feinkörnige Masse, wie sie den Windungen der Gefässknäuel aufliegt, bedingt als Niederschlag auf und zwischen den Windungen der Harncanälchen das dunkle Colorit der Pyramiden. Bei Präparaten aus der Nähe der Papillen findet man die Schläuche von dem dichten Belag ganz bedeckt, so dass ihre Epithelialauskleidung sich nur unvollkommen übersehen lässt. Weiter nach der Corticalis zu nimmt der Belag an Dichtigkeit ab, indessen nicht ganz gleichmässig, indem dasselbe Canälchen, bevor es sein normales Aussehen erlangt, abwechselnd hellere und dunklere Partien darbietet. Besonders schön stellen sich die Canälchen an Querschnitten dar, wo fast jedes von einem feineren oder breiteren schwarzen Ring umgeben ist, und wo sich die Einlagerung auch in das interstitielle Bindegewebe verfolgen lässt. An den Wandungen der gewundenen Harncanälchen ist nichts Abnormes wahrzunehmen; ihr Epithel, mehr aber noch das der gestreckten, ist verfettet.

Zur Untersuchung der Haut wurden Theile derselben von der Schläfengegend, der Achselhöhle und den letzten Fingergliedern verwandt. Bei Querschnitten der ersteren liess sich die äusserlich so auffallend hervortretende Färbung als ein schmaler, mattvioletter und an einzelnen Stellen mehr rothbrauner Streifen wahrnehmen, der, sich meistens dicht unter dem Rete Malpighi hinziehend, die oberste Schicht der Cutis durchsetzt. Die Färbung zeigte sich nicht gleichmässig verbreitet, sondern trat mehr strichweise auf, bildete mitunter nur einen feinen Saum an der Grenze des Coriums, während sie anderwärts sich weiter in das letztere hineinerstreckt und ein dunkleres Colorit annimmt. Sie folgt den Erhebungen der Cutis zur Bildung der hier nur sparsamen und schwach entwickelten Papillen in wellenförmigen Linien, während sie da, wo die Papillen fehlen, in oft ganz geradlinigen Contouren die Cutis nach oben begrenzt. An den Austrittsstellen der Haare begleitet sie die äussere Wurzelscheide eine kurze Strecke herab nach dem Bulbus zu und tritt besonders in dem Winkel, wo die Haut zur Bildung der Wurzelscheide sich einstülpt, lebhaft hervor. Sie durchdringt hier die Cutis in grösserer Ausdehnung; nirgends lassen sich jedoch körnige Elemente mit Bestimmtheit nachweisen, und die Veränderungen beschränken sich lediglich auf die Färbung der obersten Faserzüge der Cutis. Dagegen finden sich an jedem Präparat Körnchen-

ausscheidungen auf den Canälen der Schweissdrüsen in Form eines schwarzen, körnigen Belags, der bald nur einzelnen Windungen aufliegt, bald sämmtliche bedeckt und auf Querdurchschnitten in ganz ähnlicher Weise, wie bei den Harncanälchen, einen schwarzen, scharf markirten Saum um das offene Lumen bildet. Ueberall ist sein Vorkommen ziemlich genau auf die Windungen selbst beschränkt und setzt sich weder auf das benachbarte Gewebe, noch auf den Ausführungsgang der Drüse fort.

Um die Natur der Körncheneinlagerung mikrochemisch festzustellen, behandelte Frommann die aus allen Organen entnommenen Schnitte mit Cyankaliumlösung, in welcher sich dieselbe vollständig, aber mit verschiedener Schnelligkeit auflösten und verschwanden. Die Körnchen in den Gefässen der Milz verschwanden fast augenblicklich; etwas länger dauerte es an den Schweissdrüsen und Harncanälchen, am längsten leisteten die Ablagerungen in den Darmzotten und der Leber Widerstand. Ausser durch Cyankalium konnten die Ablagerungen nur noch durch concentrirte Salpetersäure zum Verschwinden gebracht werden, während verdünnte auch bei länger fortgesetzter Einwirkung keine Veränderungen hervorrief. Wurde eine grössere Anzahl feiner Leber- und Nierenschnitte mit Salpetersäure behandelt, so verschwanden zwar die gefärbten Stellen, allein in der Flüssigkeit liess sich nie ein Silbergehalt nachweisen, ebenso wenig wie in dem sauren Auszug grösserer Partien, welche zur Ausführung quantitativer Analyse benutzt wurden. Wie die Einlagerungen in dem durch die Salpetersäure geschrumpften Gewebe zurückgehalten wurden, liess sich am besten an den Malpighi'schen Körperchen verfolgen, deren dunkle Pigmentirung nach Zusatz der Säure anfangs noch viel schärfer hervorstach, dann nach weiterer Einwirkung immer heller wurde, bis dieselben zuletzt als weisse opake Punkte sich vom umgebenden Gewebe abhoben. Setzte man nun einen Tropfen Schwefelammonium hinzu, so nahmen die Malpighi'schen Körper augenblicklich eine dunkelbraune Färbung von gebildetem Schwefelsilber an und traten ganz ähnlich wie früher hervor.

Die von Fr. Versmann gemachte quantitative Analyse ergab in der Leber 0,047 %, in der Niere 0,061 % metallisches Silber. Frommann bemerkt, dass bei dieser relativ kleinen Silbermenge in den Organen wohl die grösste Quantität des eingenommenen Silbers unresorbirt als Schwefelsilber mit den Fäces entleert worden ist, was auch die schwarze theerartige Beschaffenheit der Dejectionen wahrscheinlich bedingte.

Was die Veränderungen anlangt, welche das salpetersaure Silber beim inneren Gebrauche erleidet, so meint Frommann, dass bei der Einverleibung das genannte Salz zuerst in Silberalbuminat verwandelt wird. Das Albuminat ist im Magen- und Darmsafte löslich und kann leicht in das Blut übergeführt werden, während Chlorsilber sich erst dann bilden kann, wenn alle Albuminate gefällt sind, was auch bei verhältnissmässig grossen Dosen kaum stattfinden dürfte. Frommann bemerkt weiter, dass die Unlöslichkeit der Silberverbindung in Ammoniak und unterschwefligsaurem Natron das Vorhandensein von Chlorsilber in seinem Falle ausschliesst. Welche Umwandlungen das im Magen und Darm gebildete Albuminat dann weiter erleidet, bis es am Orte der Ablagerung die dunkle Farbe annimmt, ist unentschieden. Frommann behauptet weiter, dass das gebildete Silberalbuminat nur zum Theil im Parenchym der Zotten in Lösung erhalten und in die Capillaren aufgenommen wird, während ein anderer Theil schon in den Darmzotten ausgeschieden wird und bei der fortdauernden Zufuhr sich dort in grösseren Mengen anhäuft. Auf seinem Wege zum Herzen entledigt sich nun das das Silberalbuminat in der Lösung enthaltende Blut eines Theils des letzteren beim Durchgang durch die Leber, in den Enden der Pfortader und kleinen Lebervenen und findet dann, nachdem es die Lunge passirt, eine sehr verbreiterte Ausscheidungsfläche in den Gefässen der Milz, Niere und der Haut. Auffallend ist, bemerkt Frommann, dass in der Leber das Capillargebiet ganz frei blieb, während sich dies- und jenseits desselben Ablagerungen vorfanden und während anderwärts gerade die Capillaren den Ausgangspunkt für die Ausscheidung bildeten. Das Verhalten der Silberausscheidung zur Gefässwand fand sich an den einzelnen Fundorten verschieden, je nach der Dicke der ersteren. Während an verhältnissmässig grösseren Gefässen, wie in Leber und Milz, die Ablagerungen in die Wandung selbst zu verfolgen waren und zum Theil noch ein Ueberzug auf ihrer äusseren Fläche bildeten, fanden sich die Membranen der Capillaren ganz frei und zeigte sich der Belag an den von ihnen umsponnenen häutigen oder faserigen Gebilden, wie an den Harncanälchen, Schweissdrüsen und in der obersten Cutisschicht. Auch an den Malpighi'schen Körpern waren die Gefäss-

schlingen selbst nicht gefärbt und liess sich an den peripheren Windungen nach Aetzkalizusatz der Belag als ihnen nur aufliegend verfolgen. Wie genau die Verbreitung der letzteren auf ein bestimmtes Gefässterritorium beschränkt war, zeigte sich namentlich an den Malpighi'schen Körpern und den Schweissdrüsen, wo an den ersteren zu- und abführendes Gefäss ihr normales Verhalten darboten und an letzteren der Belag nur gerade den von den Capillaren umsponnenen Drüsenwindungen auflag und das benachbarte Gewebe unbetheiligt liess. In jedem Fall, meint Frommann, verlor das Albuminat seine Löslichkeit, sobald es mit dem transsudirenden Serum durch die Gefässhäute getreten war. Was endlich das Zustandekommen der eigenthümlichen stahlgrauen Hautverfärbung betrifft, meint Frommann, dass die Wirksamkeit des Lichtes auf das Zustandekommen derselben zwar nicht in Abrede zu stellen ist, obgleich dieser Factor, wie die Verfärbung der inneren Organe beweist, sicher nicht der einzige und der einflussreichste ist.

Ausser dieser Untersuchung Frommann's existiren in der Literatur nur noch drei eingehende Berichte über die Section und gleichzeitige mikroskopische Untersuchung von an Argyrie Verstorbenen. Der Bericht über den zweiten Fall stammt von Riemer[1]).

Der betreffende Kranke wurde auf der Leipziger Klinik wegen Tabes dorsalis mit Silbernitrat behandelt, zuerst in Dosen von 6, dann in solchen von 3 mg pro die. Die graue Hautverfärbung wurde nach 13monatlicher Behandlung bemerkt. Nach 2 Jahren wurde Patient wegen einer beginnenden Lungenaffection aus dem Hospital entlassen und auf das Land geschickt. Nach einem Jahre wurde er unter den schwersten Symptomen der Tabes und Phthisis abermals aufgenommen und starb bald danach. Bis zum Erscheinen der grauen Hautverfärbung nahm Patient 2900 Pillen mit 17,40 g Arg. nitr. oder 11,04 g metallisches Silber. Bis zum Tode: 5672 Pillen, enthaltend 34,03 g Arg. nitr. oder 21,61 g metallisches Silber.

Die Section ergab eine intensive, graublaue Verfärbung der ganzen Haut, hauptsächlich der des Gesichts, eine ausgedehnte Lungentuberculose und Pyopneumothorax, Erweichungsherde im Gehirn und Degeneration der Hinterstränge. Der Befund der einzelnen Organe war folgender. Der Plexus chorioideus in seiner ganzen Ausdehnung dunkel schwarzblau. Die Dura weist feinstes Silberpigment auf. Im Gehirn und Rückenmark liess sich kein einziges Silberkörnchen auffinden. Pericard mit Sehnenflecken, grau verfärbt; das Endocard, besonders an den Klappen, intensiv gefärbt. Aorta in ihrer ganzen Ausdehnung zeigt an der Innenfläche bis linienhohe Erhebungen und Einziehungen. Ihre Intima zeigt dunkel graublaue Flecke auf. Diese Verfärbung setzt sich auch in die abgehenden Gefässe fort. Die Pulmonalarterie ebenfalls verfärbt. Am Peritoneum parietale ist die Verfärbung weniger deutlich. Die Oberfläche des Mesenteriums, die Retroperitonealdrüsen und die übrigen Bauchorgane deutlich bis intensiv verfärbt. Von den letzteren seien folgende Einzelheiten wiedergegeben. In der Milz liegt das Silber in der Wand und in der nächsten bindegewebigen Umgebung der kleinen und kleinsten Arterien, ebenso in der Kapsel und den Trabekeln. In der Leber ist das Pigment der bindegewebigen Grundsubstanz des intraacinösen Bindegewebes eingelagert, ohne in die Acini selbst vorzudringen. Es befindet sich in der Umgebung der Portalvenenäste der Arterien- und Gallengänge. Der peritoneale Ueberzug des Darmes und des Magens ist vom Pigment gleichmässig durchdrungen. Im Darme sind vornehmlich die Zotten im unteren Jejunum und dem ganzen Ileum stark verfärbt. Das Pigment zieht sich hier am Grunde der Zotten und zwischen den Lieberkühn'schen Drüsen hin, ein aus versilberten Bindegewebsfasern zusammengesetztes eigenthümliches Flechtwerk bildend. Hie und da sind auch einzelne Fasern der Submucosa versilbert. In der Niere ist in den Glomerulis die Wand der Gefässschlingen von einer dunklen Pigmentlage überkleidet. Die Kapsel der Glomeruli ist vollkommen pigmentlos. Die Membrana propria der Henle'schen Schleifen, der geraden Harncanälchen und Sammelröhren ist versilbert. Spärliche aber deutliche Pigmentkörnchen sind diffus im Bindegewebe der Papillen verbreitet. Neben den Glomerulis ist die Hauptablagerung

---

[1]) B. Riemer, Ein Fall von Argyria. Archiv d. Heilkunde Bd. **16**, 1875, p. 296—326 u. Bd. **17**, 1876, p. 330—363.

auf der Propria der Henle'schen Schleifen ausgesprochen. Im Ureter, am Grunde des Epithels und im lockeren Bindegewebe befinden sich streifige Silberablagerungen. Im Hoden befinden sich ähnliche Ablagerungen in der Albuginea und der Propria der Samencanälchen. Im Perichondrium der Bronchialknorpel ist Silber abgelagert. In den Lymphdrüsen sind die sog. Spannfasern durch hochgradige Silberablagerung dunkel contourirt. In den grossen Gelenken befindet sich das Silber in der Synovialmembran und im Perichondrium der Gelenkknorpel. In der Haut liegt das Pigment dicht unter dem Rete Malpighi, einen schwarzen Saum bildend. Das tiefere Cutisgewebe ist nur viel weniger mit überaus feinen Silberkörnchen durchsetzt. An der Lippe ziehen die Silberfasern durch Aneinanderlagerung, zuweilen Silberstränge bildend, mehr vertical zum Lippensaume hin, unmittelbar an das Epithel heranreichend. Das tiefe Binde- und Unterhautgewebe, dessen weitere Maschenräume ein schlechteres Filter abgeben, ist im Allgemeinen silberfrei. Eine Ausnahme hiervon macht nur die Lippe und das Augenlid. An den Schweissdrüsen ist die Propria stark mit Silberkörnchen bedeckt. Alle epithelialen Gebilde sind ganz frei. Ebenso verhält es sich mit den Talgdrüsen.

In seiner weiteren Arbeit geht Riemer auf die minutiösesten Details der Ablagerung ein, die wir hier nicht wiedergeben können, und lässt recht hypothetischen Deductionen und Verallgemeinerungen freies Spiel. Um von den letzten nur eine anzuführen, hebt Kryińsky eine Polemik gegen Frommann hervor, in welcher Riemer seine Verwunderung darüber ausspricht, dass Frommann die starke Silberablagerung auf der Propria der Henle'schen Schleifen nicht bemerkt hat und die Entschuldigung dieses Uebersehens nur darin findet, dass die Henle'schen Schleifen im Jahre 1859 noch unbekannt waren. Das einfache Factum, dass Frommann ganz deutlich die Sammelröhrchen und nicht die Schleifen im Längs- und Querschnitte beschrieben und abgebildet hat, scheint Riemer durchaus nicht zu überzeugen, dass im Frommann'schen Falle die Ablagerung gerade dort, und nicht an den Schleifen, erfolgte, sondern veranlasste ihn, sein Erstaunen auszusprechen, dass Frommann bei der Gelegenheit die Schleifen nicht entdeckte. Die Vertheilung der Silberpartikel in den Organen und ihre völlige Abwesenheit in den zelligen Gebilden erklärt Riemer dadurch, dass die Silberkörnchen in ihrer Wanderung nach aussen (zur Ausscheidung) von den bindegewebigen Septis angehalten werden und je dichter und engmaschiger das Filzwerk dieser Fasern ist, desto grösseren Widerstand muss es auch dem Durchschlüpfen der Körnchen entgegensetzen, und in Folge dessen wird auch die Ablagerung an diesen Stellen die stärkste sein. Die Epithelien und elastischen Membranen (Membranae propriae), als absolut undurchgängig, setzen auch den Körnchen den grössten Widerstand entgegen, aus welchem Grunde nach unserem Autor die Ablagerung der Silberkörnchen hauptsächlich unter dem Epithel und auf der äusseren Seite der Propria erfolgt.

Der Bericht über den dritten Fall von Argyrie stammt von Neumann[1]) und Weichselbaum[2]). Die Argyrie war hier noch hochgradiger als in den zwei vorigen Fällen. Aus dem mikroskopischen Befunde hebe ich nur die Thatsache hervor, dass das sub-

[1]) J. Neumann, Allg. Wiener med. Ztg. Jahrg. 1878. Nr. 10, und sein Lehrbuch der Hautkrankheiten (Wien 1880) p. 399—403.

[2]) A. Weichselbaum, Ueber Argyrie. Allg. Wiener med. Ztg. Jahrg. 1878, Nr. 15 u. 16 und ein Bericht von Lassar, Centralbl. für die med. Wissenschaften Jahrg. 1878, p. 954—955.

cutane Bindegewebe, namentlich der Panniculus adiposus, in diesem Falle einen reichlichen Silbergehalt zeigte, was mit dem Riemer'schen Befunde und vor Allem mit seiner Siebtheorie gänzlich unvereinbar ist.

Der vierte und letzte Fall mit ausführlicher Section ist von P. Dittrich[1]) beschrieben.

Ein 40jähriger Tabetiker wurde 6 Monate lang mit Argentum nitricum behandelt. Er bekam Pillen à 10 mg; im Ganzen belief sich die Menge des eingenommenen Silbernitrats auf 70 g. Zwei Jahre nach dieser Kur erfolgte der Tod.

Die Section ergab typische Tabes, eitrige Cystopyelitis und Nephritis. Davon abgesehen fiel eine beträchtliche Silberverfärbung des Gesichtes, besonders der Augenlider und vieler inneren Körpertheile auf, woher der Fall darauf hin genauer makroskopisch und mikroskopisch untersucht wurde. Die Verfärbung betraf besonders die Plexus chorioidei, die Nieren, die Leber, die Intima der Aorte und die Hoden. Das Pigment erwies sich als aus feinen schwarzen Körnchen bestehend. In den Hoden waren überall die Wandungen der Drüsencanälchen von theils fein-, theils grobkörnigem Silberpigmente eingenommen, welche deutliche, dem Verlaufe der Drüsencanälchen folgende Pigmentzüge darstellten. In der Niere fielen schon makroskopisch in der Rinde schwarze Punkte auf, welche sich mikroskopisch als von Pigmentkörnchen vollständig durchsetzte Glomeruli erwiesen. Kein einziger Glomerulus war silberfrei. Dagegen waren die Bowman'schen Kapseln ausnahmslos frei; ebenso die Harncanälchen. In der Leber war alles gefärbt, nur die Leberzellen selbst nicht. Reichliches Silberpigment fand sich im Pankreas im interstitiellen Bindegewebe und in den Wandungen der Drüsenausführungsgänge. Die Wandungen der arteriellen Gefässe des Magendarmcanals waren von reichlichem feinen Silberpigmente durchsetzt. Ebenso war es in der glatten Musculatur sowie speciell im Dünndarme an der Basis der Darmzotten reichlich in Gruppen angeordnet. Ebenso fand es sich in der Zunge, der Schilddrüse, der Milz, den Lymphdrüsen und den serösen Häuten. In den Lungen war schwarzes Pigment, welches aber aus Kohle zu bestehen schien.

Vollständig frei von Silberpigment war das Centralnervensystem, die Skeletmusculatur, der Oesophagus, die Harnblase, die Submaxillardrüse, die Nebennieren, das Knorpel- und Knochengewebe. Die eine Niere wurde chemisch auf Silber untersucht, jedoch mit negativem Erfolg; dagegen gelang die Entfärbung des Pigmentes mit Cyankalium.

Ausser den oben genannten ausführlichen Berichten über die Section und mikroskopische Untersuchung von Argyrieleichen sind noch mehrere weniger vollständige in der Literatur vorhanden, die sich zum Theil nur über einzelne Organe verbreiten. Aus dieser Kategorie will ich den von Virchow[2]) erwähnen, der sich auf die Untersuchung einer argyrotischen Niere bezieht, und in dem der genannte Autor die Nierenargyrose als sehr selten bezeichnet. Er schreibt darüber wörtlich: „Da zeigt sich an den Malpighi'schen Knäueln der Niere, wo die Transsudation der Flüssigkeit geschieht, eine schwarzblaue Färbung der ganzen Gefässhaut, welche sich auf diesen Punkt der Rinde beschränkt und in ähnlicher, obwohl schwächerer Weise nur wieder auftritt in der Zwischensubstanz der Markcanälchen. In der ganzen Niere sind also, ausser denjenigen Theilen, welche den eigentlichen Ort der Absonderung ausmachen, nur die verändert, welche der letzten Capillarauflösung in der Marksubstanz entsprechen." Weitere Berichte über die menschliche Argyrie anzuführen, glaubt Krysiński, ist ganz

---

[1]) Paul Dittrich, Ueber einen Fall von Argyrie. Prager med. Wochenschrift Jahrg. 9, 1884, Nr. 46—47, p. 450.

[2]) Virchow, Die Cellularpathologie (Berlin 1871) p. 250—251.

überflüssig, weil keiner derselben irgend etwas Neues in den Thatsachen oder in der Auffassung enthält, und ich stimme ihm bei.

Ganz kurz sei wenigstens dem Namen nach noch eine besondere Art der Verfärbung der Menschenhaut durch Silber erwähnt, welche man als Gewerbeargyrie bezeichnet, und die durch mechanisches Einpressen von Silberpartikeln in die Haut von Arbeitern besteht, welche manuell viel mit Silber oder Silberverbindungen zu thun haben. Eine toxikologische Bedeutung hat dieser Zustand natürlich nicht. Ich verweise betreffs weiterer Angaben darüber auf Blaschko[1]) und Lewin[2]).

Als Veranlassung zur Entstehung der Argyrie werden in den Berichten ausser der inneren Darreichung von Höllenstein (hauptsächlich wegen Nervenkrankheiten, Carcinom und Magengeschwüren!), langdauernde Lapispinselung, sei es der Schleimhäute, sei es der Haut, angeführt. Charcot hebt als das erste Symptom der beginnenden Argyrie die Bildung eines graublauen Saumes am Zahnfleisch hervor.

Krysiński fasst das Ergebniss aller Untersuchungen in folgende Sätze zusammen:

1) Sowohl beim inneren wie auch beim äusseren Silbergebrauch pflegt sich mit der Zeit eine graue Verfärbung der Haut einzustellen, und diese war, wenigstens in allen bisher untersuchten Fällen, mit einer Verfärbung der inneren Organe combinirt.
2) Sowohl die Verfärbung der Haut wie der inneren Organe beruht auf einer Ablagerung von schwarzen Körnchen, über deren Natur noch Zweifel obwalten.
3) In allen diesen Fällen, welche zur Section kamen, entwickelte sich während der Behandlung ausser einer hochgradigen Kachexie auch Lungentuberculose.
4) Die Ablagerung der schwarzen Körnchen zeigte eine gewisse Constanz und Regelmässigkeit, so dass man ihre Stärke nicht nur nach einzelnen Organen, sondern auch nach den Organgebieten eintheilen kann.
5) In allen Fällen geschah die Verbreitung der Körnchen auf dem Blutgefässwege, wobei manchmal ganz nahe Gefässgebiete sich ganz verschieden gegen die Transsudation der Silbersalze, event. gegen die Durchwanderung der schwarzen Körnchen zeigten. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen ist die Wissenschaft nun auch durch das Thierexperiment gekommen.

So konnte Huet[3]) an Ratten durch jahrelange Fütterung typische Argyrie erzeugen und kam zu ganz analogen Resultaten wie die oben beschriebenen. Die Vertheilung der Ablagerung aber war bei den Ratten eine andere. Die Haut nämlich blieb bei seinen Thieren von jeder Ablagerung frei. Interessant ist weiter die Thatsache, dass, während das Mesenterium des Duodenum bei den

---

[1]) A. Blaschko, Ueber das Vorkommen von metallischem Silber in der Haut von Silberarbeitern. Monatshefte für pract. Dermatol. Jahrg. 5, 1886, Nr. 5.

[2]) G. Lewin, Ueber locale Gewerbe-Argyrie. Ibid. Nr. 10, p. 475 und Berl. klin. Wochenschr. 1886, Nr. 26—27.

[3]) M. Huet, Recherches sur l'argyrie. Journal de l'Anatomie et de la Physiologie, 9 année, Paris 1873, p. 408—434.

Ratten intensiv verfärbt wird, das des Jejunum ganz frei ist. Bei anderen Thieren (Hunden) entstehen mehrere solche Unterbrechungen im Verlaufe des Darmes und seines Mesenteriums und die Unterbrechungen sind immer ganz scharf und an die Verbreitung der Gefässe geknüpft. Die Widerstandsfähigkeit der Thiere gegen grössere Silberdosen ist von Gattung, Geschlecht und Alter abhängig. Bei Thieren, die erbrechen können, hängt die Dose selbstverständlich von der Menge des nicht ausgebrochenen Präparates ab.

Rózsahegzi[1], der hauptsächlich an Kaninchen experimentirte, fasst die Ergebnisse seiner Untersuchungen in folgende Sätze zusammen: „Der Eintritt des Todes ist von der Gesammtgabe unabhängig. Der Ausgang der Vergiftung ist von der relativen Grösse der Tagesgabe bedingt. Bei längerer Darreichung der Silbersalze ist die Gewichtabnahme der Versuchsthiere das constanteste und auffälligste Symptom. Der relative Gewichtsverlust ist der Gesammtmenge des einverleibten Silbernitrats direct proportional. Die Veränderungen der Schleimhaut des Kehlkopfs und der Trachea bestehen in einer Hyperämie derselben. In den Lungen findet sich immer hochgradige Hyperämie und Oedem, in manchen Fällen hepatisirte Knoten. Die Veränderungen der Leber bestehen in trüber Schwellung, darauf folgendem fettigem Zerfall und Resorption der Leberzellen mit consecutiver Hypertrophie des interlobulären Bindegewebes. Die Veränderungen der Nieren bestehen in trüber Schwellung der Epithelien, welche entweder in Verfettung oder in acute Entzündung übergeht, an der auch das interstitielle Gewebe Theil nimmt.“

Ein neuerer Bearbeiter der Argyriefrage, der jetzt als Professor in Dorpat befindliche W. v. Tschish[2], hat an Hunden experimentirt, die er theilweise acut, theilweise chronisch mit Silbernitrat vergiftete. Er fand constant eine starke Hyperämie der Dura cerebralis und spinalis. Im Wirbelcanal eine beträchtliche Menge einer wässerigen, röthlichen Flüssigkeit, im Rückenmark zahlreiche Hämorrhagien und Vacuolisationen der Ganglienzellen, deren Protoplasma zu kleinen, schmalen Sicheln geschrumpft ist. In den Bronchien enorme Mengen schaumigen Schleims, in den Lungen ausgeprägte Hyperämie. Im Magen ungeheure Mengen weissen, schaumigen Schleims, Erosionen, Ulcerationen und grauschiefrige Verfärbung. Im Darm verhältnissmässig geringe Veränderungen.

Auch Bogoslowsky[3] fand bei seinen Thieren ausnahmslos Lungenaffectionen. Orfila, Ball und Charcot fanden bei ihren Thieren Lungenaffectionen, Ansammlung grosser Massen eines blutigschaumigen Schleims in den Bronchien, Darmhyperämien und Hämorrhagien. In einem Falle, wo Charcot einen Hund 18 Monate lang durch eine angebrachte Magenfistel mit Silbernitrat behandelte, befand sich das Thier während der ganzen Behandlung ganz wohl und hat sich in der ganzen Zeit kein Mal erbrochen. In einem anderen Falle

---

[1] Rózsahegzi, Die chronische Silbervergiftung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 9, 1878, p. 289—311.

[2] W. v. Tschish, Ueber Veränderungen des Rückenmarkes bei Vergiftung mit Morphium, Atropin, Silbernitrat und Kaliumbromid. Virchow's Arch. Bd. **100**, 1885, p. 147—170 u. 156.

[3] Siehe das Citat oben auf p. 30.

war die Magenschleimhaut nach sechswöchentlicher ähnlicher Behandlung noch unverfärbt. Etwas tiefer jedoch im Darme trat eine graue Verfärbung ein, die, allmählig nach unten stärker werdend, bei der Ileocöcalklappe fast schwarz schien. Gleich über der Ileocöcalklappe nahm die Schleimhaut plötzlich die normale Farbe an, und im weiteren Verlauf des Colon zeigte sich eine abermalige Verfärbung, welche bis zur unteren Partie des Rectum an Intensität zunahm. Cl. Bernard, dem Charcot diesen sonderbaren Fund demonstrirte, sagte, ähnliche, wenn auch weniger ausgesprochene Befunde häufig auch ohne Silberfütterung bei Hunden gesehen zu haben, welche eine längere Zeit eine silberne Canüle in der Magenfistel trugen.

Die physiologische Wirkung der Höllensteinlösungen auf die Circulation hat Rosenstein [1]) unter Rossbach [2]) studirt. Nach dieser Arbeit wirkt der Höllenstein in grösseren Verdünnungen verengend auf die Gefässe der von ihrer Epidermis entblössten Haut, also der Hautgeschwüre, sowie der Gefässe aller Schleimhäute und Schleimhautgeschwüre. Beobachtungen am Froschmesenterium ergaben, dass die gefässverengende Wirkung viel stärker ist als selbst die des Bleiessigs, gleichmässig Arterien, Venen und Capillaren trifft und in dem ergriffenen Gefässgebiet eine Verlangsamung, ja sogar einen vollständigen Stillstand der Circulation zu Wege bringt. Die Verengerung der Gefässe tritt sehr rasch, 15—20 Secunden nach Application der Lösung ein, ohne dass vorher oder nachher eine Erweiterung einträte; sie ist nicht reflectorisch, etwa durch reflectorische Reizung des vasomotorischen Centrums bedingt, sondern Folge einer Localwirkung (auf die Gefässnerven?). Die maximale Einengung des Blutstroms beträgt die Hälfte des ursprünglichen Durchmessers. Diese an Kalt- und Warmblütern und auch an Menschen stets zu beobachtende Wirkung träte besonders deutlich an entzündeten Schleimhäuten in die Erscheinung, so dass verdünnte Höllensteinlösungen zu den besten antiphlogistischen Mitteln zu rechnen seien.

Durch Prof. Kobert war Krysiński in die günstige Lage versetzt, Nierenpräparate drei verschiedener Fälle von menschlicher Argyrie untersuchen zu können. Ausserdem standen ihm noch eine menschliche argyrotische Leber und Schnitte aus verschiedenen anderen Organen, welche wie die Leber sich auf denselben Fall von Argyrie bezog, der auch die eine von den drei Nieren geliefert hatte, zur Verfügung.

Wie aus dem oben Angeführten hervorgeht, betrachten alle Forscher, die sich mit Argyrie beschäftigt haben, die schwarzen Körnchen nicht als rein organisch (Melanin), sondern als Silber, und die Meinungsverschiedenheit besteht nur darin, ob sie metallisches, reducirtes Silber oder eine Verbindung desselben sind. So erklärt L. Lewin sie in seinen „Nebenwirkungen“ noch 1893 als durch Reduction von Argentum nitricum entstandenes metallisches Silber, obwohl er das Wort metallisch nicht gerade ausspricht. Frommann hingegen, der am eingehendsten die Frage studirt hat, ist zu dem Schlusse gelangt, dass die Körnchen aus einer organischen Silberverbindung

[1]) Rosenstirn, Rosenbach's pharmakol. Untersuchungen Bd. 1.

[2]) Rossbach, Handbuch der Arzneimittellehre von Nothnagel u. Rossbach. Berlin 1880, p. 123.

(Silberalbuminat) bestehen. Zu diesem Schlusse gelangte Frommann durch folgende, zum Theil schon erwähnte Untersuchungen:

1) **Die Körnchen sind in verdünnten und concentrirten Alkalien und in Essigsäure unlöslich.**
2) **Im Ammoniak, welches, wie bekannt, Chlorsilber mit Leichtigkeit löst, sind sie ebenfalls ganz unlöslich.**
3) **In verdünnter Salpetersäure sind die Körnchen ebenfalls unlöslich,** werden durch ganz concentrirte aber, wenn auch langsam, farblos. In Cyankaliumlösung lösen sie sich mit der grössten Leichtigkeit auf.
4) Die durch concentrirte Salpetersäure farblos gemachten Körnchen werden nach Zusatz von Schwefelammonium momentan schwarz gefärbt. Den ganzen Vorgang kann man unter dem Mikroskop verfolgen.
5) Wenn man zur chemischen Untersuchung grössere Leberstücke zur Entfernung der Fette, Extractivstoffe etc. im Alkohol auskocht, nach Filtration den Rückstand im Wasserbade trocknet und mit Salpetersäure oxydirt, so zeigt das saure Filtrat keine Spur von Silber; nach Verbrennung des Filterrückstandes, Auflösung desselben in Salpetersäure kann dagegen das Silber auf die gewöhnliche Weise in der Lösung als Chlorsilber abgeschieden und gewogen werden.

Diese letzte Probe, sowie die mikroskopisch angestellten Reactionen mit Salpetersäure und Schwefelammonium sind für Krysiński wie auch für mich ein unwiderleglicher Beweis dafür, dass in dem Frommann'schen Falle die schwarzen Körnchen nicht aus reducirtem, metallischem Silber bestanden, welches unbedingt in die Salpetersäurelösung hätte übergehen müssen. Die Löslichkeit in Cyankalium scheint hier ebenfalls zu beweisen, dass die Körnchen aus einer organischen Silberverbindung bestanden, da nichts darüber bekannt ist, dass Cyankalium auch metallisches Silber leicht aufzulösen im Stande wäre.

Die Untersuchung der Organe, die Krysiński zur Verfügung standen, bestätigte in jeder Beziehung die von Frommann gemachten Angaben. Es gelang also z. B. nicht, durch Anwendung reiner verdünnter Salpetersäure die Körnchen zu entfärben, während bei Anwendung einer starken, rauchenden Salpetersäure die Entfärbung verhältnissmässig leicht vor sich ging. Bei der mikroskopischen Verfolgung dieses Entfärbungsprocesses bemerkte Krysiński, wenn er einen etwas grösseren, dichten Körperchenhaufen fixirte, dass zuerst die bis dahin deutlich begrenzbaren Körnchen ihre Contouren verlieren und die Stelle eine tiefbraune, verschwommene Färbung annimmt. Diese verschwommene Färbung wird nach und nach lichter, mehr gelblich, bis sie endlich gänzlich verschwindet. Wenn während der Beobachtung ein Tropfen Schwefelwasserstoffwasser unter das Deckglas zufliessen gelassen wird, sieht man die Körnchen eine braunschwarze Farbe fast momentan annehmen, welche sich jedoch ganz deutlich von der ursprünglichen grauschwarzen unterscheidet. Aus dieser Untersuchung glaubt Krysiński schliessen zu können, dass nicht nur in dem Frommann'schen und und seinen drei Fällen die schwarzen Körnchen aus einer organischen Silberverbindung bestehen, sondern dass auch in allen Fällen, in welchen nach Darreichung von Silberpräparaten eine

schwarze Verfärbung der Organe erfolgt, dieselbe auf der Ablagerung einer ähnlichen, vielleicht sogar damit identischen Verbindung beruht.

Was die Gesetzmässigkeit der Silberablagerung in den Organen einer Thierspecies anbetrifft, so führt der Vergleich der drei ausführlich mitgetheilten Fälle zu der Ueberzeugung, dass, wenigstens beim Menschen, die Gesetzmässigkeit keine absolute ist und von individuellen Verschiedenheiten des Subjectes abhängt, dass also die Deductionen Riemer's, der aus einem Falle auf alle schliessen wollte, unbegründet sind. Einen ganz ausgezeichneten Beleg dafür ergab die Untersuchung der drei Nieren von Krysiński. Obgleich in jeder die Ablagerung in den Kapseln und um die gestreckten Harncanäle hauptsächlich erfolgt war, war dennoch die Vertheilung in jeder eine andere.

In der ersten sind sämmtliche Glomeruli mit dem Silberniederschlag ausgefüllt und die gestreckten Canälchen gegen die Papille zunehmend mit ähnlichen Körnchen besetzt. Bei genauerer Untersuchung auf sehr feinen Schnitten zeigte sich, dass die Körnchenablagerung in den Glomerulis nur in den arteriellen Schlingen erfolgte. Die Schlingen selbst waren je nach dem Glomerulus mehr oder weniger mit den Körnchen übersäet. Die Ablagerung erfolgte hier in der ganzen Dicke der arteriellen Wand, ohne das Lumen gänzlich auszufüllen. Auf den dünnen Schnitten ereignete es sich sehr häufig, dass eine von den Arteriolen der Schlinge im Querschnitte getroffen wurde. Auf einer solchen kann man sehr leicht ausmessen, dass der äussere Durchmesser des kleinen Gefässes sammt der Körnchenablagerung etwa 17 μ, der innere (das Lumen) etwa 15 μ beträgt und dass also die Dicke der ganzen Wandeinlagerung 1 μ im Durchschnitt beträgt. Weder auf der äusseren, noch auf der inneren Seite der Ablagerung lässt sich eine Spur einer Membran, eines Epithels oder einer sonstigen morphotischen Abgrenzung erkennen. Vielmehr scheint das hyaline Gefässhäutchen von beiden Seiten gleichmässig stark von den Körnchen besetzt zu sein. Auf den gefärbten Präparaten sieht man in den Glomerulis manchmal zwischen den Schlingen, manchmal durch einen Querschnitt eines Gefässchens gut gefärbte, rundlich ovale Kerne liegen, und nicht selten lässt sich auch der ganze, den Kernen gehörende Zellleib begrenzen. Die Zellen sind polygonal, unterscheiden sich von denen der Harncanäle und scheinen der inneren Kapsel anzugehören. Der Raum zwischen dem Glomerulus und der äusseren Kapsel und das Epithel der letzteren scheint von jeder Körncheneinlagerung frei zu sein, obgleich auf wenigen Stellen sich auf dem Epithel der äusseren Kapsel eine braune Verfärbung und einzelne Körnchen wahrnehmen liessen. Auf dieser Niere lässt sich auf das schönste die Theilung des Vas afferens in die 4—5 Zweige, von denen jeder in einen Schlingenhaufen zerfällt, demonstriren. Auf einem Schnitte aus dieser Niere hat Krysiński auch solche Glomeruli angetroffen, in denen das Vas afferens und sogar auch das Vas efferens mit Körnchen besetzt war. Dieser Befund muss ausdrücklich hervorgehoben werden, weil er in keinem Berichte erwähnt ist und in vielen ganz ausdrücklich betont wird, dass die zu- und abführenden Gefässe ausnahmslos von jeder Einlagerung frei sind. Der weitere Befund in dieser Niere stimmt im Wesentlichen mit dem Frommann'schen überein, nur dass die Einlagerung unvergleichlich geringer ist als die, welche Frommann beschrieben und abgebildet hat. Auch in diesem Punkte noch besteht eine Differenz, dass die Körnchen auch zwischen den gewundenen Canälchen, wenn auch hier sehr spärlich, vorkommen, und dass die Zunahme gegen die Papille nur langsam geschieht.

Bei der zweiten Niere, die dem Fall angehört, von dem die erwähnten anderen Organe herrühren, war der Befund ein ganz anderer. Hier ist die Körnchenanhäufung in dem papillären Theil so überaus gross, dass makroskopisch der ganze Theil schwarz erscheint. Bei schwachen Vergrösserungen, etwa Syst. 2, Oc. 3 Hartnack sieht man in dem genannten Theile dicke, schwarze, unregelmässig ausgebuchtete, nahe an einander liegende Stränge, von denen zahlreiche dünnere Zweige abgehen. Dieser Befund erinnert ganz lebhaft an gut mit schwarzer Masse injicirte Lymphgefässe. Gegen die Rinde zu verschwinden die beschriebenen Stränge ziemlich schnell und die Glomeruli erscheinen wieder reichlich mit Körnchen ausgefüllt, und zwar so reichlich, dass man keinen freien Raum zwischen der Gefässverknäulung und der äusseren Kapsel wahrnehmen kann. Bei starken Vergrösserungen lässt

sich leicht constatiren, dass die im Mark liegenden, oben beschriebenen schwarzen Stränge aus einzelnen Körnchen bestehen. Dass ausser den abgehenden dünneren Zweigen das ganze Gesichtsfeld mit feinen Körnchen übersäet ist, dass gegen die Rinde zu die Körnchen hauptsächlich in ein Maschenwerk von zierlichen Ringen angeordnet sind, die die Querschnitte der Harncanälchen umrahmen, und dass endlich die einzelnen Körnchen bis unmittelbar zu den Glomerulis ziehen. Leider war diese Niere, wie die anderen Organe aus diesem Fall, so stark verändert, dass sie die Kernfärbung gänzlich eingebüsst hatte, in ihrer Structur fast homogen und undeutlich geworden war und auf diese Weise jede genauere Untersuchung unmöglich machte. Die von Riemer urgirte Ablagerung um die Henle'schen Schleifen ist in diesem Falle nicht zu constatiren. Mit Sicherheit kann man wenigstens behaupten, dass etwa gleichmässig dicke, auf- und absteigende, in einander übergehende Einlagerungsstränge, welche den Henle'schen Streifen entsprechen könnten, nicht vorhanden sind.

Bei der dritten Niere ist die Silberablagerung, im Vergleich zu den zwei ersten, minimal zu nennen. Hier sind die meisten Glomeruli ganz frei und die übrigen nur weniger oder mehr mit Körnchen besetzt. Auch in dieser Niere, wie in den zwei übrigen, finden sich einzelne zertreute Körnchen zwischen den Harncanälchen, und es scheint, dass die Einlagerung gegen die Papille zu nicht stärker wird.

Der Befund in der von Krysiński untersuchten Leber war im Wesentlichen derselbe, wenn auch quantitativ viel stärker, als der von Frommann abgebildete. Die Ablagerung erfolgte hauptsächlich in die Wände der Pfortadervenen und der centralen Gefässe und war an den Verzweigungsstellen am stärksten ausgesprochen. Manche Gefässe, wie es die Querschnitte lehren, sind durch die Körncheneinlagerung vollständig obliterirt, andere mehr oder weniger verengt, und noch andere scheinen das normale Lumen behalten zu haben. Die Körnchenablagerung erstreckt sich meistens auf beide Seiten der Gefässwände, ist aber bald auf der einen und bald auf der anderen stärker ausgesprochen. Die Wände selbst sind von Körnchen ganz durchsetzt. Bei dieser enormen Einlagerung sind jedoch manche venöse und viele arterielle Gefässe von jeder Einlagerung frei. Die Einlagerung um die Gallengänge ist bei Weitem nicht so stark. Analog dem Befunde Huet's lassen sich in diesem Falle die Capillaren ganz leicht verfolgen, so dass zwischen den interlobulären und centralen Venen eine, wenn auch schwache Verbindung der Einlagerung besteht, wodurch sich dieser Fall von denen Frommann's, Riemer's und Weichselbaum's unterscheidet.

Was die Frage anlangt, welche Folgen für den Organismus die Ablagerung dieser Körnchen haben kann, so können wir uns ganz kurz fassen, weil die Beschreibung des Befundes von Krysiński eine ganz unzweideutige Antwort giebt. Wenn zum normalen Stoffwechsel eine normale Circulation unbedingt nöthig ist und diese nur in normalen Gefässen vor sich gehen kann, so scheint es klar, dass eine so enorme Gefässveränderung, wie sie bei der Argyrie vorkommt, nicht belanglos bleiben kann. Da, wo die wichtigsten secretorischen Apparate, wie die Glomeruli der Niere, schwer verändert, ja geradezu vernichtet sind, wo die Pfortaderzweige und die Lebervenen ihre Structur und Beschaffenheit theilweise gänzlich verloren haben, da ist es doch unmöglich von annähernd normalen Lebensbedingungen zu sprechen, und deswegen erscheint die Auffassung Charcot's und Jacobi's, die den ganzen Nachtheil der Silberbehandlung in einer Hautverfärbung, in dem Verlust des schönen Teints erblicken, ganz unbegreiflich. Wir müssen vielmehr mit Krysiński den Satz aufstellen, dass die längere Darreichung der Silberpräparate für den Organismus höchst verderblich ist. Wie Luria noch 1884 eine besondere Monographie zum Zweck der Empfehlung der Subcutanapplication von Silber schreiben konnte, ist mir unverständlich.

Für die Beantwortung der Frage, in welcher Zeit nach der Aufnahme von Höllenstein das Silber in den Organen abgelagert wird,

fand Krysiński keine Anhaltspunkte in der Literatur vor; es ist ihm aber gelungen, durch ein sehr einfaches Experiment solche Anhaltspunkte zu gewinnen. Bei Ratten, die durch zwei eben tödtliche subcutane Injectionen von Arg. nitr. binnen zwei Tagen umgebracht wurden, liess sich mikroskopisch zunächst keine Spur einer Körnchenablagerung in den Organen nachweisen. Wurden jedoch die Schnitte mit Salzsäure angesäuert und der Einwirkung von Schwefelwasserstoff ausgesetzt, so traten namentlich im Knochenmarke und in der Leber hie und da zerstreute schwarze Körnchen auf, die ebenso in den Pfortaderästen wie in den Capillaren lagen. Da dieselben nach Zusatz von Cyankaliumlösung verschwanden, müssen sie als aus einer Silberverbindung bestehend angesprochen werden. Damit ist bewiesen, dass die Ablagerung in der kürzesten Zeit erfolgt.

Was endlich die Frage anbetrifft, auf welche Weise die Resorption, die Verbreitung und die Ablagerung des Silbers im Organismus erfolgt, so hat Krysiński keine directe Antwort erlangt, ja er sieht auch keinen Weg, der zur Lösung dieser Frage führen könnte. Unstreitig scheint ihm nur, dass das Silber nicht durch die Lymph-, sondern durch die Blutgefässe befördert wird, und dort, wo es sich in schwarzen Körnchen befindet, als organische Verbindung vorhanden ist. Am wahrscheinlichsten erscheint ihm die Frommann'sche Annahme, dass das Silber, wenn es in anorganischer Verbindung, ja selbst wenn es im metallischen Zustande (die Silbercanüle von Cl. Bernard's Fistelhunden) beigebracht wird, in ein lösliches Albuminat übergeht, in diesem Zustande, bei der inneren Darreichung, die Darmzotten passirt, in den venösen Blutstrom gelangt und bei der Transsudation durch die Gefässwände oder Imbibition in dieselben, in die unlösliche Verbindung übergeht.

II. Eigene Untersuchungen.

Die Aufgabe, welche ich mir bei Ausführung meiner Untersuchungen gestellt habe, bestand in der näheren Prüfung der Ausscheidungsverhältnisse des in nicht ätzender Form eingeführten Silbers aus dem Organismus auf dem Wege der chemischen Analyse und der Mikrochemie; es war zu hoffen, dass die mikrochemischen Untersuchungen eventuell auch zur Klärung der Argyriefrage vielleicht etwas beitragen könnten. Aeusserer Umstände halber war ich leider nicht im Stande, das Vorgenommene in der Weise und Ausführlichkeit zu bearbeiten, wie es anfangs beabsichtigt worden war. Nichtsdestoweniger gelang es, einige Thatsachen festzustellen, deren Beschreibung nicht ohne Interesse sein wird.

Bei pharmakologischen Untersuchungen über das Silber kommt auf die Wahl des anzuwendenden Präparates sehr viel an. Sämmtliche in Wasser löslichen Präparate, die mit Chlorverbindungen Chlorsilberniederschläge erzeugen, können zu Injectionen im Blutgefässsystem selbstverständlich nicht gebraucht werden. Unter den anorganischen Silberverbindungen, welche diese Eigenschaft nicht besitzen, ist das

Argentum subsulfurosum zu erwähnen. Dieses Präparat wurde schon von vielen Autoren wie Ch. Rouget[1]), J. Jacobi, Gaethgens und soeben wieder von W. Cohnstein[2]) behufs experimenteller Untersuchungen mehrfach angewandt und als sehr brauchbar empfohlen. Nach einigen Versuchen aber, die ich mit dem Argentum subsulfurosum vorgenommen habe, musste ich von seiner weiteren Anwendung Abstand nehmen. Diese Silberverbindung hat einen Uebelstand: sie ist bei Application direct ins Blut zu giftig, so dass man den Thieren nur sehr kleine Dosen intravenös beibringen kann, was bei Prüfung über die Ausscheidungswege des Silbers besonders unangenehm zur Geltung kommt. Es wurde der Versuch gemacht, eine andere Silberverbindung ausfindig zu machen, die, die günstigen Eigenschaften des Argentum subsulfurosum besitzend, doch nicht so giftig wirke. Der leitende Gedanke beim Herstellen einer solchen Verbindung war der, dass durch Hineinbringen des Silbermoleküls in ein mehr oder weniger complicirtes organisches Atomcomplex der metallische Charakter und zu gleicher Zeit auch die giftigen Eigenschaften des Silbers sich vielleicht mildern lassen. Zunächst wurden die Natrondoppelsalze der organischen Säuren in Betracht gezogen. Ohne besondere Schwierigkeiten liess sich z. B. lösliches neutrales weinsaures Natronsilber als Doppelsalz bereiten; es stellte sich aber leider bald heraus, dass dieses nicht nur bei Anwesenheit von gesättigter, sondern auch von physiologischer Kochsalzlösung zu Chlorsilberbildung führt. Viele andere analoge Silberverbindungen, die ich hier nicht aufzählen will, hatten dieselbe Eigenschaft. Auf Prof. Kobert's Vorschlag machte ich den Versuch, ein glycyrrhizinsaures Silberdoppelsalz darzustellen, was auch gleich zum Ziele führte. Wir gingen vom glycyrrhizinsauren Ammon aus. Das gereinigte Ammonsalz der Glycyrrhizinsäure wird in Wasser aufgelöst und mit Schwefelsäure versetzt, wodurch sich die in Schwefelsäure unlösliche freie Glycyrrhizinsäure abspaltet und als voluminöser Niederschlag zum Boden sinkt. Der Niederschlag wird filtrirt, der Filterrückstand genügend mit Wasser ausgewaschen und dann in Natronlauge aufgelöst. Hierbei kommt sehr viel darauf an, dass man möglichst viel saures glycyrrhizinsaures Natron bekommt, da lediglich dieses bei der späteren Bereitung des Silberdoppelsalzes in Frage kommt. Im sauren glycyrrhizinsauren Natron wird nun frisch gefälltes Silberoxyd unter leichtem Erwärmen gelöst, es entsteht dabei glycyrrhizinsaures Silberoxydnatron, dessen Lösung eine tief schwarzbraune Flüssigkeit von ziemlich dicklicher Consistenz darstellt. Die Lösung dieses Doppelsalzes reagirt schwach alkalisch; durch Hinzufügen von Schwefelammon entsteht ein reichlicher schwarzer Niederschlag. Gesättigte Kochsalzlösung bewirkt eine kaum wahrnehmbare Opalescenz, physiologische Kochsalzlösung dagegen keine Veränderungen. Eine schädliche Einwirkung dieses Doppelsalzes (Argentum glycyrrhizinicum cum Natro glycyrrhizinico) auf Blut ist nicht zu constatiren. Um mich in Anbetracht des von Bogoslowsky[3]) beschriebenen deletären Einflusses der Silberverbin-

---

[1]) Arch. de physiol. norm. et pathol. 1873, juillet, p. 333.
[2]) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **30**, 1892, p. 129.
[3]) Virchow's Arch. Bd. **46**, 1869, p. 409—436.

dungen auf Blut vorsichtiger auszudrücken, will ich nur sagen, dass grobe Veränderungen des Blutes durch Einwirken unseres Präparates jedenfalls nicht zu Stande gebracht werden: es bewirkt letzteres weder eine Gerinnung des Blutserums, noch irgend welche Farbenveränderungen in Hämoglobinlösungen ins Braune hin; auch das von Krysiński beschriebene Blasswerden der Blutkörperchen findet nicht statt. Der Gehalt des Präparates an Silber wurde gewichtsanalytisch bestimmt nach vorheriger Reduction zu metallischem Silber.

Zuerst kam es darauf an, festzustellen, ob das Präparat auch wirklich weniger giftig als das Argentum subsulfurosum ist. Vergleichende Versuche mit intravenösen Vergiftungen an Katzen ergaben nun in der That verschiedene tödtliche Dosen für das Silber, je nachdem man letzteres in Form des Argentum subsulfurosum oder als glycyrrhizinsaures Doppelsalz anwendet: während im ersteren Falle schon 16 mg Ag pro Kilo Körpergewicht tödtlich wirken, müssen im zweiten Falle, um dasselbe zu erzielen, 28 mg genommen werden. Auch an Fröschen ist der Unterschied in der Wirkung beider Silberverbindungen bei subcutaner Application sehr deutlich: 1 ccm einer Lösung des unterschwefligsauren Silbers (enthaltend 10 mg Ag) tödtet Frösche binnen 12 Stunden, während nach einer Einspritzung von 1 ccm einer Auflösung von Argentum glycyrrhizinicum [1]), enthaltend 13 mg Ag, Frösche noch 4—5 Tage leben.

Die Untersuchung begann an Fröschen. Frösche wurden mit den angegebenen Dosen beider Präparate vergiftet, nach Verlauf einiger Zeit tief curaresirt und das Gefässsystem mit einer 2,5%igen Zuckerlösung vom Herzen aus durchgespült. Nun wurde versucht, verschiedene Organe mit Schwefelwasserstoff in mit Schwefelsäure angesäuerter Lösung behufs einer makrochemischen Reaction zu behandeln. Eine solche trat aber kein einziges Mal weder nach Application von Arg. glycyrrhizinicum noch nach Arg. subsulfurosum ein, so oft ich den Versuch auch wiederholte. Dieses negative Resultat könnte man durch zweierlei Annahmen erklären. Entweder scheidet sich das Silber sehr rasch aus dem Organismus des Frosches ab, so dass der nachbleibende Rest zu gering für eine deutliche makrochemische Reaction ist, oder das Silber geht im Froschkörper eine Verbindung ein, die sich zum Nachweise mit Schwefelwasserstoff nicht eignet. Der Harn der Frösche wurde immer mit negativem Resultate auf Silber untersucht.

Irgend welche spontanen Verfärbungen der Organe des Froschkörpers waren ebenfalls nicht zu bemerken. Auffallend war es nur, dass diejenigen Frösche, die mit Argentum glycyrrhizinicum behandelt waren, fast regelmässig dunkle Verfärbung der Zunge erblicken liessen. Diese Verfärbung trat zu verschiedenen Zeiten nach der Vergiftung auf und schwand später vollständig. Was die Form dieser Pigmentirung, die ja möglicherweise eine besondere Art einer Zungenargyrie beim Frosche darstellt, anbetrifft, so war theilweise die ganze Zunge dunkelbraun verfärbt, theilweise bemerkte man schwarze Stränge, die von der Zungenwurzel zum Zungenrande hinzogen. Ueber die Bedeutung dieser Verfärbungen liess sich nichts Sicheres sagen. Nichts-

[1]) Den Zusatz cum Natro glycyrrhizinico lasse ich als selbstverständlich weg.

destoweniger war die Beobachtung der Schwarzfärbung der Zunge sehr werthvoll, wie sich aus dem Weiteren ergeben wird.

Bei Gelegenheit des Aufsuchens der makrochemischen Reaction an den Organen eines mit Argentum glycyrrhizinicum vergifteten Frosches bemerkte ich, als ich den Verdauungscanal der Länge nach aufschnitt, im Enddarm einen ziemlich voluminösen dunklen Kothballen, der mir etwas ungewöhnlich erschien: es war eigentlich kein richtiger Froschkothballen, sondern vielmehr eine voluminöse zähe, schleimige Masse, von dunkelbrauner Farbe, welche letztere sehr ähnlich der Farbe des gelösten Argentum glycyrrhizinicum aussah. Selbstverständlich forderte die bemerkte Aehnlichkeit dazu auf, dem Kothballen eine besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Der dunkelbraune Klumpen wurde in ein Reagensglas hineingethan und mit Wasser vermischt, wobei letzteres sofort eine theeaufgussartige Farbe annahm. Schwefelammonium bewirkte in der Auflösung des Kothballens keinen deutlichen Niederschlag, wohl aber bildete sich an der Grenze beider Flüssigkeiten, wenn sie vorsichtig über einander geschichtet wurden, ein schwarzer Ring, der nach Umschütteln der Mischung schwand. Es wurden neue Versuche mit subcutaner Injection von Argentum glycyrrhizinicum an Fröschen (13 mg Ag pro Frosch) angestellt, und immer konnte man am zweiten Tage nach der Injection im Enddarm Kothmassen von den geschilderten Eigenschaften finden. Auch die vom Frosch entleerten Kothmassen hatten die Farbe des glycyrrhizinsauren Natronsilbers; befand sich im Teller, in welchem die Frösche unter der Glocke placirt waren, etwas Wasser, so nahm letzteres immer eine braune Farbe an. Dieser Farbenwechsel des Froschtellerwassers war schon nach den ersten Versuchen zu sehen, nur wurde ihm von mir anfänglich eine falsche Deutung gegeben: ich glaubte, dass das Springen und Herumwälzen des Thieres in der Glocke nach der Injection möglicherweise den Austritt etwa eines Tropfens der eingespritzten Lösung aus der Einstichstelle hätte bewirkt haben können und dass auf diese Weise das Wasser verfärbt worden wäre. Allmählig wurde es jedoch mir klar, dass nicht das Ausfliessen der ursprünglich eingespritzten Lösung die Färbung des Wassers erzeugte, sondern dass der Austritt von Fäkalmassen aus der Froschkloake sie zu Stande brachte. Die anfängliche falsche Deutung der Erscheinung spricht aber zur Genüge für die Farbenähnlichkeit der Kothlösung mit einer schwachen Lösung von Argentum glycyrrhizinicum. Um sich aber endgültig zu überzeugen, ob im Kothe der vergifteten Frösche sich Silber vorfindet, wurden die braunen Massen des Darminhaltes gesammelt, verkohlt, verascht und in der Asche das Silber qualitativ analysirt. Die Asche wurde zu diesem Zwecke mit etwas Königswasser gekocht, zur Trockne eingedampft und die schliesslich verbleibende Masse mit einer Ammoniumcarbonatlösung digerirt und schliesslich filtrirt. Zum Nachweise des Silbers im Filtrate pflegten wir Salpetersäure im Ueberschusse hinzuzufügen, wobei sich bei Silberanwesenheit eine weisse Trübung oder ein käsiger Niederschlag (Chlorsilber) ausscheidet; mit dem Niederschlage lassen sich nun weitere Proben anstellen: mit Schwefelwasserstoff, verdünnten Säuren, CNK etc. Das war für uns der gewöhnliche Modus des Silbernachweises in allen Fällen, wo ein solcher in Frage kam. Was speciell die braunen Kothmassen im Froschdarm nach Vergiftung

mit glycyrrhizinsaurem Silber anbetrifft, so gelang es, in diesen immer Silber in der beschriebenen Weise nachzuweisen. Untersuchte ich aber die ausgewaschenen Wandungen des Magendarmcanales, deren Blutgefässe vorher mit 2%iger Rohrzuckerlösung durchgespült waren, so bekam ich stets negative Resultate: die Magendarmwand enthält also kein Silber. Aus dem Angeführten geht unzweifelhaft hervor, dass der Frosch das ihm in Form von Argentum glycyrrhizinicum cum Natro glycyrrhizinico subcutan injicirte Silber in das Darmlumen hinein durch einen Secretionsact ab- und dann durch den Anus wieder nach aussen ausscheidet.

Es fragte sich nun, ob die ausgeschiedenen braunen Massen die eingespritzte Verbindung in unveränderter Form repräsentiren, oder ob etwa die Säurecomponente beim Passiren des Froschkörpers eine Aenderung erfahren hat. Von vornherein musste ich die letztere Annahme für wahrscheinlicher erklären. Zu gleicher Zeit mit mir arbeitete nämlich in unserem Laboratorium mein Commilitone W. Bülow[1]) über die Wirkungen der Radix Ononidis. Seine Versuche, die er an Fröschen mit Natrium glycyrrhizinicum anstellte, lehrten, dass nach subcutaner Injection dieser Verbindung im Froschharne regelmässig Glycyrrhizin in verhältnissmässig grossen Quantitäten auftritt. Was die Ausscheidung des Silbers durch den Harn anbetrifft, so sind die Meinungen der Autoren hierüber getheilt. Aelteren von uns oben besprochenen Angaben zufolge findet man das Silber immer im Harne der mit Silber vergifteten Thiere wieder, während Orfila jun. und Jacobi auch nach protrahirter subcutaner Vergiftung niemals Silber im Harne constatiren konnten. Mir gelang es bei meinen Fröschen ebenfalls niemals, Silber im Harne nachzuweisen. Wir kommen somit zu dem wichtigen Schlusse, dass bei Fröschen nach subcutaner Einverleibung von glycyrrhizinsaurem Silber die Ausscheidung des Metalles nicht durch den Harn erfolgt, sondern durch den Darm. Wir wissen ja, dass auch andere Schwermetalle wenn nicht ausschliesslich so doch hauptsächlich durch den Darm nach dem Blute ausgeschieden werden, wie z. B. Mangan und Eisen.

Wenn aber das Silber beim Frosch durch den Anus ausgeschieden wird, während das glycyrrhizinsaure Natron nach Bülow durch den Harn den Körper verlässt, so bekommt die Frage nach der Natur der im Froschdarme sich befindenden Verbindung ein besonderes Interesse, denn es handelt sich hier um zwei Möglichkeiten: entweder wird das Argentum glycyrrhizinicum im Körper gespalten, wobei die beiden Componenten verschiedene Wege zur Ausscheidung einschlagen, oder aber es kommt dem Silber die Eigenschaft zu, die Glycyrrhizinsäure von ihrem gewöhnlichen Wege abzulenken, um mit ihr gemeinschaftlich in den Darm zu treten. Herr Bülow hat die Harnprüfung der mit Argentum glycyrrhizinicum vergifteten Frösche auf Glycyrrhizinsäure liebenswürdig übernommen; die Säure fehlte regelmässig im fraglichen Harne: um eine Spaltung des einverleibten Präparates im Organismus handelt es sich also sicher nicht. Die Untersuchung des braunen Darminhaltes auf Glycyrrhizinverbindungen musste nun natür-

[1]) W. Bülow, Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen der Radix Ononidis. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

lich ebenfalls vorgenommen werden. Herr Bülow, welcher dieselbe ausführte, indem er die freie Säure abschied, auswusch und in das Ammonsalz überführte, erklärte, dass in dem Kothe ohne Zweifel ein Salz der Glycyrrhizinsäure enthalten ist, welches chemisch und physicalisch sich ganz so verhält, wie glycyrrhizinsaure Alkalien; im Geschmacke wich es jedoch ab, denn es fehlte ihm die Süssigkeit, welche für glycyrrhizinsaure Alkalien characteristisch ist. Wodurch diese kleine Abweichung bedingt ist, ist mir nicht bekannt; jedenfalls fühle ich mich berechtigt, zu behaupten, dass das glycyrrhizinsaure Doppelsalz des Silbers nach subcutaner Einspritzung bei Fröschen unverändert durch den Darm ausgeschieden wird. Man kann es hier ohne chemische Hülfsmittel schon mit blossen Augen an der Farbe und Consistenz erkennen. Die Wahl unseres Präparates war somit eine recht glückliche. Die braune Farbe der Silberausscheidungen durfte als eine untrügliche Richtschnur betrachtet werden, an der sich haltend man immer weiter zur Lösung der Ausscheidungsfrage schreiten konnte. Es braucht kaum besonders hervorgehoben zu werden, dass nichtsdestoweniger eine genauere Untersuchung der braunen Massen nie unterlassen wurde.

Das subcutan einverleibte Silber wird also beim Frosch durch den Anus ausgeschieden. In der Magendarmwandasche konnte ich jedoch kein Silber finden, eine Thatsache, die gegen die Ausscheidung durch die Magendarmwandungen sprach und an die Leber als Ausscheidungsort denken liess, um so mehr, als die Froschleber, auch wenn sie mit Zuckerlösung ausgespült worden war, nach subcutaner Injection von Argentum glycyrrhizinicum stets Silber enthielt. Klar war jedenfalls, dass es im Verdauungscanale Theile geben muss, durch deren Thätigkeit die braune Silberverbindung abgesondert wird. Um diese Theile differenziren zu können, versuchte ich, den Verdauungscanal in verschiedener Höhe zu unterbinden, um schliesslich diejenige Stelle zu bestimmen, deren Ligirung der braunen Masse den Weg zum Anus nicht mehr abschneidet: zwischen dieser Ligatur und der nächst unten liegenden musste dann vermuthlich der das Silber absondernde Theil zu suchen sein. Die Frösche wurden zu diesem Behufe unter Chloroformnarkose laparotomirt, der grade gewünschte Theil durch die Bauchwunde hervorgezogen und durch eine Ligatur geschlossen. Die Operation wird ausgezeichnet vertragen, und nach einiger Uebung gelingt es ohne die geringste Asepsis alle Thiere am Leben zu erhalten. Es empfiehlt sich, den Bauchschnitt möglichst klein zu machen (ungefähr 1 cm) und denselben nicht in der Mittellinie, da hier die ziemlich stark blutende Vena azygos liegt, sondern etwa in der Axillarlinie entsprechend der Lage des Magens zu führen; sollen die untersten Theile des Darmes unterbunden werden, muss man selbstverständlich den Schnitt etwas tiefer anlegen. Als eine sehr unangenehme Complication während der Operation muss eine sehr ausgiebige Thätigkeit der Bauchpresse, die beim Frosch auch in tiefster Narkose beim Berühren der Eingeweide aufzutreten pflegt, bezeichnet werden. Durch die Wunde des Abdomens stülpen sich dann die inneren Organe sehr rasch eins nach dem anderen hervor, Magen, Darm, Leber, sogar eine Lunge. Es ist deshalb sehr zweckmässig, wenn man die Operation damit beginnt, dass man zuerst durch die Haut

an der angegebenen Stelle zwei Fäden hindurchzieht und nun zwischen diesen die Haut durchschneidet; in derselben Weise werden weiter zwei Fäden durch Muskelschicht und Peritoneum durchgezogen und danach diese Schichten durchtrennt. Macht nun der Frosch Pressbewegungen, so zieht man rasch die Fäden an, wodurch das Klaffen der Wunde aufhört und die verletzte Stelle von den Eingeweiden abgehoben wird; auf diese Weise ist die Möglichkeit einer Hervorstülpung innerer Organe beseitigt. Die vier Fäden werden später als Nähte angewandt.

Ein Frosch, dem ich in dieser Weise eine Dünndarmschlinge unterbunden hatte, wurde einige Tage nach der Operation mit Argentum glycyrrhizinicum (13 mg Ag) subcutan vergiftet. Braune Kothmassen wurden von ihm nicht entleert. Nach 2 Tagen wird der Frosch getödtet und secirt. Unterhalb der Ligatur ist der Darm leer; dagegen ist der unmittelbar oberhalb der Ligatur liegende Theil ausgedehnt und von einer braunen Masse ausgefüllt. Letztere wird verascht, in der Asche Silber nachgewiesen. Ich ging in derselben Weise weiter; immer höher wurden die Ligaturen angelegt und immer lag die die Silberanwesenheit verratende Flüssigkeit oberhalb der Ligatur, wobei das Resultat sich ganz gleich blieb, ob ich die Ligatur oberhalb oder unterhalb des Ductus choledochus anbrachte: es war also weder der Darm, noch die Leber, die das Argentum glycyrrhizinicum ausschieden. Auf diese Weise gelangte ich bis an den Magen, ja schliesslich wurde der Oesophagus möglichst hoch per laparotomiam ligirt. An einem Abend wurden drei so präparirte Frösche mit Argentum glycyrrhizinicum (13 mg Ag pro Frosch) subcutan vergiftet und das immerhin sehr viel Interesse versprechende Resultat abgewartet. Morgens am anderen Tage fanden wir unsere Frösche in einer etwas ungewöhnlichen Situation: alle drei machten fortwährend angestrengte Schluckbewegungen, während ihnen aus dem Mundwinkel eine hellbraune zähe Flüssigkeit heraushing. Durch leichten Druck auf den Hals liess sich eine ähnliche, aber bedeutend dunklere Masse aus dem Munde herauspressen. Die Zunge war wie gewöhnlich braun verfärbt. Die Section lieferte im Magen und Darm keine besonderen Ergebnisse; die Ligatur am Oesophagus sass fest, unterhalb derselben normale Verhältnisse, oberhalb derselben starke braune Beschmutzungen der Schleimhaut. Man konnte sich leicht überzeugen, dass die Luftröhre an der Ausscheidung nicht den geringsten Antheil hatte, denn sie war ganz hell gefärbt und frei von Schleim. Viele in derselben Weise angestellten Versuche ergaben dasselbe Resultat. Aus den angeführten Versuchen ist somit zu schliessen, dass lediglich die Mundschleimhaut des Frosches das Argentum glycyrrhizinicum auszuscheiden fähig ist, und dass letzteres dann weiter durch Schluckbewegungen nach unten befördert wird. Der Darm und seine Anhangsdrüsen, namentlich also die Leber haben an dieser Silberausscheidung gar keinen Antheil oder allerhöchstens die alleroberstenTheile des Oesophagus.

Es war nun interessant, die Schluckbewegungen zu beseitigen, um auf diese Weise eventuell eine genauere Differenzirung der secernirenden Theile der Mundhöhle zu ermöglichen. Es wurden zu diesem Zwecke Frösche mit Oesophagusligatur tief curaresirt und darauf mit Silber vergiftet. Jetzt tritt eine andere Erscheinung auf: 12 Stunden

nach der Vergiftung befindet sich in der Mundhöhle keine ausgeschiedene braune Masse vor; beim Auseinanderklappen der Froschzunge aber stellt sich letztere, während das Thier sonst nicht im Mindesten ödematös ist, als ein voluminöser Sack, der prall mit einer schwarzbraunen Masse angefüllt ist, dar. Beim Berühren der Zunge hinterlässt letztere auf dem Finger braune Flecken; es wird also auf Druck etwas vom braunen Inhalt secernirt. Beim Anstechen der Zunge fliesst die Flüssigkeit aus der Stichöffnung heraus, es ist also der grosse Lymphraum der Zunge, der die Flüssigkeit beherbergt. Dass beim curaresirten Frosch die auszuscheidende Verbindung so lange in der Zunge verweilte und nicht in die Mundhöhle gelangte, konnte seine Erklärung in der alle Lebensfunctionen umstimmenden Wirkung des Curare finden. Um aber jeden Einwand betreffs einer durch das Curare möglicherweise bedingte Alteration der gewöhnlichen Ausscheidungsweise beseitigen zu können, wurden Controllversuche angestellt. Zwei Frösche, deren Speiseröhre unterbunden war, wurden in gleicher Weise curaresirt; der eine bekam sodann Natron glycyrrhizinicum, der andere Argentum glycyrrhizinicum cum Natro glycyrrhizinico subcutan. Beide Salzlösungen sehen fast identisch aus. Nach 12 Stunden bietet der Silberfrosch das oben geschilderte Verhältniss, d. h. seine Zunge ist ein schwarzer Sack, während der zweite keine Spur von irgend welcher Verfärbung oder von Oedem der Zunge aufweist.

Auf Grund der angeführten Reihe von Versuchen lässt sich somit Folgendes schliessen: die subcutan injicirte Lösung von Argentum glycyrrhizinicum wird beim Frosch als solche durch die Zunge in die Mundhöhle ausgeschieden; hier wird das Ausgeschiedene verschluckt, passirt den Magendarmcanal und tritt unresorbirt durch den Anus nach aussen.

Diese Schlussfolgerung lässt ihrerseits eine wichtige Thatsache vermuthen, nämlich, dass das per os eingeführte glycyrrhizinsaure Silber vom Magendarmcanal aus, wenigstens beim Frosch, nicht resorbirt wird, denn es ist ja für das Endresultat ganz gleich, ob wir dem Frosch unser Präparat unter die Haut spritzen oder per os eingeben; er verschluckt es ja so wie so und scheidet es dann, ohne dass im Darm die Menge abgenommen hätte, mit dem Kothe in unveränderter Form aus. Wäre das Präparat resorbirbar, dann müsste man einen für das Silber sehr unwahrscheinlichen Circulus vitiosus, wie ein solcher von Lussana und Ivo Novi ohne zwingende Gründe für das Eisen vermuthet wird, annehmen. Die Ausscheidung des subcutan eingespritzten Argentum glycyrrhizinicum durch die Zunge bildet beim Frosch, man kann sagen, die beste Methode der innerlichen Darreichung unseres Präparates, denn führt man Silberlösung durch eine Canüle in den Oesophagus des Frosches, so wird die ganze Masse, wenigstens bei Winterfröschen, die bekanntlich alle Nahrung ausspeien, die man ihnen etwa giebt, sofort durch den Mund herausbefördert, was selbstverständlich den Versuch vereitelt. Ich führte deshalb bei laparotomirten Fröschen das Präparat in verschiedene, durch zwei Ligaturen abgegrenzte Abtheilungen des Magendarmcanales: nie wurde bei dieser Versuchsanordnung die Zunge schwarz, und immer traf ich auch mehrere Tage nach der Operation die schwarze Masse nur zwischen den Ligaturen, was als eine Bestätigung der obigen Vermuthung

anzusehen ist, d. h. das in den Magendarmcanal eingeführte Argentum glycyrrhizinicum wird vom Frosch absolut nicht oder wenigstens so gut wie nicht resorbirt.

Um etwas Genaueres über den Ausscheidungsprocess des Silbers durch die Zunge zu erfahren, wurde die Silber enthaltende Zunge am lebenden curaresirten Frosch mikroskopirt, zu welchem Zwecke sie auf dem Thoma'schen Froschzungentische unter beständiger Berieselung mit physiologischer Kochsalzlösung aufgespannt wurde. Viel liess sich vermittelst dieses Verfahrens nicht feststellen; das gewöhnliche Bild der Froschzunge war nur insoferne verändert, als Alles bräunlich gelb aussah, namentlich alle interstitiellen Räume; die Gefässe repräsentirten sich als dunkle Stränge. Bedeutend mehr Interessantes bot das mikroskopische Bild der durch Anstechen der Zunge gewonnenen Flüssigkeit dar. In der gelben Flüssigkeit befanden sich rothe und namentlich viele weisse Blutkörperchen, die hier aber gelb bis schwarz aussahen. Bei genauerer Betrachtung und starker Vergrösserung konnte man leicht constatiren, dass die dunkel gefärbten Leukocyten eine Menge feiner schwarzer Körnchen in ihrem Leibe enthalten. Dieses Auftreten von schwarzen Körnchen, also kleinen distincten Pigmentkörperchen in zelligen Elementen, brachte das bis jetzt von uns untersuchte Gebiet mit der Argyriefrage etwas näher in Zusammenhang, denn man konnte jetzt in gewissem Sinne von einer Argyrie der weissen Blutkörperchen beim Frosche sprechen, selbstverständlich nur, falls die beobachteten kleinen schwarzen Körnchen sich als Silber resp. als eine Silberverbindung erweisen würden. Unter den mikrochemischen Reactionen, die zur Klärung dieser Frage vorgenommen wurden, trat ausnahmslos eine besonders schön ein: die Entfärbung der Körnchen durch Einwirken von Cyankalium. Bringt man an den Deckgläschenrand einen Tropfen Cyankaliumlösung, so lässt sich der Entfärbungsprocess der schwarzen Punkte sehr leicht verfolgen, sie werden immer heller und schliesslich hellgrau. Beachtenswerth ist es, dass eine Lösung von Argentum glycyrrhizinicum von corpusculären Elementen selbstverständlich frei ist und durch CNK seine Farbe nicht ändert, so dass die Körnchen jedenfalls eine von unserem Präparate verschiedene schwarz aussehende Silberverbindung enthalten, deren Natur ebenso schwer festzustellen ist wie die Natur der Pigmentirungen bei der Argyrie des Menschen. Jedenfalls aber glaube ich durch meine Versuche bewiesen zu haben, dass bei der Vergiftung von Fröschen mit Argentum glycyrrhizinicum schon 12 Stunden nach der subcutanen Einspritzung eine echte Argyrie der weissen Blutkörperchen eintritt, die auf der Anwesenheit einer schwarz aussehenden, durch Cyankalium entfärbbaren, wohl organischen Silberverbindung beruht und offenbar den Zweck hat, eine Entgiftung des Thieres herbeizuführen.

Wo aber Silberpigmentirung der Leukocyten nachgewiesen werden konnte, da durfte die Untersuchung namentlich der Leber und Niere auf Argyrie nicht fehlen. Und in der That wäre es kaum am Platze gewesen, hier die viel umstrittene Frage der Argyrie anzuführen, falls unsere Beobachtungen bloss in der Feststellung schwarzer, sich durch Cyankalium entfärbender Körnchen in den Lymphkörperchen bestünden. Wir hatten aber Gelegenheit, an unseren Fröschen auch noch

andere Veränderungen zu beobachten, die sehr viel mit den für chronische Argyrie characteristischen Gemeinschaftliches hatten.

Nach den früher angeführten Auseinandersetzungen geschieht beim Frosche die Ausscheidung des subcutan injicirten Silbers, ohne dass die Leber sich dabei in auffälliger Weise betheiligte. Nichtsdestoweniger gelingt es ausnahmslos, in der Leberasche der vergifteten Frösche Silber nachzuweisen. Dieser regelmässige Befund findet seine Bestätigung oder auch eine Erklärung, wie man es nehmen will, in dem mikroskopischen Bilde der Leberschnitte. Die Leber weist nämlich unter dem Mikroskope Erscheinungen, die als acute Argyrie zu deuten sind, auf. Die ganze Leber ist von äusserst feinen, zuweilen kaum wahrnehmbaren schwarzen Punkten durchsetzt und beim genaueren Zusehen erkennt man mit Leichtigkeit, dass die feinen Körnchen in dem Lebercapillarnetze ihren Sitz haben. Ausserdem findet man aber im Innern der Capillaren ziemlich viele grössere rundliche und ovale Körper, in denen man ihrer intensiven Pigmentirung wegen nur selten Kerne zu sehen bekommt. Es sind dies ohne Zweifel weisse Blutkörperchen. Diese sind von einer Menge dicht neben einander stehender feinsten schwarzen Körnchen durchsetzt und sehen intensiv dunkelbraun bis schwarz aus. Diese dichtgedrängten feinen Körnchen verdecken eben die Kerne der Leukocyten. Wird ein derartiger mikroskopischer Schnitt mit Cyankalium behandelt, so verändert sich sofort das Bild: die schwarzen Körnchen werden entfärbt; sie erscheinen nicht mehr schwarz, sondern hellgelb, und die Kerne werden in den Leukocyten sichtbar. Somit kann ich die Behauptung aufstellen, dass beim Frosch nach subcutaner Vergiftung mit Argentum glycyrrhizinicum binnen kürzester Zeit sich nicht nur eine acute echte Argyrie der Leukocyten, sondern auch eine solche der Leber entwickelt. Das Auftreten zahlreicher mit Silber imprägnirter Leukocyten in den Leberzellen erinnert an das von Stender [1]) abgebildete und von mir bestätigte analoge Verhalten der Leukocyten bei der acuten Siderose: hier wie dort erscheinen sie als Metallträger und helfen den Organismus entgiften.

Krysiński gelangte auf Grund seiner mikroskopischen Untersuchungen und mikrochemischen Reactionen zum Schlusse, dass die schwarzen Pigmentkörnchen der Argyrie nicht aus metallischem Silber bestehen, sondern eine eiweissartige Verbindung repräsentiren. Als das entscheidende Reagens diente Krysiński das Cyankalium, welches die Körnchen rasch entfärbt, was nicht hätte zustande kommen können, wenn die kleinen Partikelchen durch metallisches Silber schwarz gefärbt waren. Auf Grund obiger Versuche muss ich mich den Ansichten derjenigen Autoren anschliessen, die mit Krysiński zur Annahme einer Silberalbuminatverbindung neigen. Unsere Versuche mit der Entfärbung der Körnchen in der Froschleber und in den Leukocyten durch Cyankalium lassen keine andere Deutung zu. Weiter ist aus den mitgetheilten Versuchen an Fröschen zu ersehen, dass der Durchgang der Silberverbindungen durch die Magendarmwand keineswegs ein die Argyrie bedingendes Moment ist, wie

---

[1]) Diese Institutsarbeiten Bd. 7, 1891, p. 100.

einige behaupten (Jacobi), denn bei subcutaner Vergiftung dürfte dann sich überhaupt keine Argyrie ausbilden.

Es muss hier ausdrücklich betont werden, dass die angeführten Ansichten der Autoren auf die Argyrie, wie diese beim Menschen vorkommt, sich beziehen, denn die bis jetzt beschriebenen experimentellen Untersuchungen bezüglich der Argyrie sind an Thieren durch protrahirte Silbersalpeterfütterung gewonnen. Eine acut entstehende Argyrie durch eine einmalige subcutane Vergiftung ist bis jetzt noch von Niemand beschrieben worden. Allerdings gelang es Krysiński nach zwei subcutanen Injectionen von Argentum nitricum den mikroskopischen Nachweis des Silbers durch Ansäuern der Schnitte mit Salzsäure und nachheriger Schwefelwasserstoffeinwirkung in der Leber und im Knochenmarke zu führen [1]; irgend welche primäre pathologische Pigmentirungen der Organe ohne vorherige Behandlung der Schnitte hat er aber nicht zu sehen bekommen; er konnte nur secundär durch Schwefelwasserstoff Pigmentirungen hervorrufen, die also als Artefacte bezeichnet werden müssen. Dagegen bieten die mikroskopischen Schnitte von Lebern unserer Frösche das Bild einer im Körper entstandenen echten acuten Argyrie. Ob die von uns beobachteten Silberablagerungen in Wirklichkeit auf einem schwarzen Silberalbuminat beruhen, ist mit voller Sicherheit noch nicht zu entscheiden, es ist aber wohl zu hoffen, dass weitere Untersuchungen unseres Institutes in dieser Richtung zugleich mit der Entscheidung dieser Frage auch die Natur der echten Argyrie aufzuklären im Stande sein werden.

Die oben beschriebenen acut entstehenden anatomischen Vergiftungserscheinungen sind aber nur von halbem Werthe, falls es nicht gelingen sollte, auch am Warmblüter dieselben in ähnlicher Weise durch Injectionen von Argentum glycyrrhizinicum zu erzeugen.

Wie Eingangs erwähnt, wird die Untersuchung der Silberausscheidungen nach subcutaner resp. intravenöser Injection wesentlich dadurch erschwert, dass die Thiere nur wenig Gift vertragen, was besonders für Warmblüter in Frage kommt. Uebersteigt man nur etwas die Dosis, so ist das Thier nicht mehr am Leben zu erhalten. Wir wollen einige Beispiele anführen.

Eine Katze von 2100 g Körpergewicht erhält durch die Vena jugularis sinistra eine Lösung von Argentum subsulfurosum (im Ganzen 30 mg Ag) injicirt. Nach 2 Minuten wird die Katze unruhig, macht tiefe und langsame Respirationsbewegungen; 2 Minuten darauf ist sie todt. Pro kg erhielt sie 14,3 mg Ag.

Einer Katze von 1200 g Körpergewicht wird in die Vena jugularis sinistra 1 ccm einer Lösung von Argentum glycyrrhizinicum (13 mg Ag) injicirt. Nach Verlauf von 9 Minuten bekommt die Katze wiederum 1 ccm. Im Verhalten des Thieres ist nichts Besonderes zu bemerken. Es wird nach einer Viertelstunde noch 0,5 ccm injicirt (im Ganzen 32,5 mg Ag): die Katze macht einige tiefe und langsame Respirationsbewegungen und ist todt. Pro kg erhielt sie 27,1 mg Ag.

In allen denjenigen Fällen, wo der Tod des Thieres unmittelbar auf die Injection folgte, blieb die Todesursache anatomisch unaufgeklärt, denn die Section konnte keine Veränderungen constatiren, die für den Tod verantwortlich gemacht werden könnten. Was ferner die Störung der Functionen lebenswichtiger Organe anbetrifft, so spricht vieles dafür,

---

[1]) Siehe oben p. 45.

dass die Circulation am wenigsten afficirt wird. Es muss sich um Lähmung des Centralnervensystems handeln.

Was das Herz anbetrifft, so wird seine Thätigkeit durch das Silber, wenigstens beim Frosch, wie die Versuche am Williams'schen Apparat lehrten, in keiner Weise beeinflusst. Wir wollen einige derartige Versuche anführen. Das als Doppelsalz dabei verwandte Silber ist im Protokoll kurz als Ag bezeichnet. Der Apparat ist mit 50 ccm Blutkochsalzmischung in der gewöhnlichen Weise gefüllt.

Zeit	Pulsfrequenz in der Minute	Blutmenge in ccm in der Minute	Bemerkungen.
4 h. 15 m.	43	6,0	50 ccm Flüssigkeit.
18 m.	46	5,0	
20 m.	47	5,0	
22 m.	44	5,5	
25 m.	47	5,5	
27 m.	44	6,5	
28 m.	45	6,0	
30 m.	42	6,0	
32 m.	44	6,0	Zusatz von 5 mg Ag.
37 m.	44	6,0	
42 m.	44	6,0	
45 m.	46	6,0	
47 m.	45	6,5	
50 m.	44	6,5	Zusatz von noch 5 mg Ag.
53 m.	48	6,5	
55 m.	48	6,0	Zusatz von noch 5 mg Ag.
56 m.	50	6,5	
5 h.	51	5,0	
6 h.	48	4,0	

Um 7 Uhr macht das Herz, wenn auch ohne Blut hindurchtreiben zu können, noch 32 Pulsationen in der Minute.

Es sei noch ein zweiter in derselben Weise mit Argentum glycyrrhizinicum angestellter Versuch angeführt.

Zeit	Pulsfrequenz in der Minute	Blutmenge in ccm in der Minute	Bemerkungen.
11 h. 30 m.	30	2,5	50 ccm Flüssigkeit.
32 m.	29	1,5	
35 m.	29	1,5	
40 m.	29	1,5	
48 m.	29	1,5	5 mg Ag zugesetzt.
50 m.	29	2,0	
53 m.	28	2,0	Noch 5 mg Ag zugesetzt.
57 m.	28	1,5	Noch 5 mg Ag zugesetzt.
12 h.	28	1,5	
1 h.	29	1,5	

Das Herz arbeitet noch viele Stunden, ohne durch das Silber in erheblicher Weise beeinflusst zu werden.

Das Ergebniss dieser und anderer analoger Versuche in Worte gefasst lautet: Das Argentum glycyrrhizinicum vermag selbst bei einer Concentration von 15 mg: 50 ccm Blutflüssigkeit, d. h. von 1: 3333 das Herz nicht binnen kurzer Zeit abzutödten, ja kaum zu schwächen; die Ursache des plötzlichen Todes nach Einspritzung obiger Verbindung ins Blut kann also nicht in einer plötzlichen Herzlähmung gesucht werden.

Was die Wirkung unseres Doppelsalzes auf den Blutdruck anlangt, so wird letzteres beim Säugethier (Katze, Hund) herabgesetzt, worin sich eine gewisse Aehnlichkeit mit der Wirkung des Platins und des Goldes[1]) ausspricht. Die Herabsetzung erfolgt aber sehr langsam und erreicht bei mässigen Dosen keine besondere Höhe. Bei Mangan und Eisen ist dieselbe noch schwächer ausgesprochen und entwickelt sich erst nach Stunden.

Katze von 2400 g. Die Carotis dextra mit dem Manometer verbunden. Die nachstehenden, unter der Rubrik Bd. befindlichen Blutdruckzahlen wurden direct abgelesen, sind also mit 2 zu multipliciren. Die mit P. bezeichneten Zahlen bedeuten die Pulsfrequenz pro Minute.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
4 h. 35 m.	95—105	180	
37 m.	100—105		
38 m.	95—100	220	
40 m.	98—102		
41 m.	95—100	218	In die Vena jugularis 6,5 mg Ag in Form von Doppelsalz injicirt.
42 m.	94—100		
43 m.	100—104		
44 m.	95—100	218	
47 m.	100—110	216	6,5 mg Ag.
48 m.	95—105	220	
49 m.	95—100	230	6,5 mg Ag.
5 h. 2 m.	98—100	232	
5 m.	92—95		
6 m.	85—90		
7 m.	88—94	228	
24 m.	85—95	218	
25 m.	80—84		
28 m	70—75		6,5 mg Ag.
29 m.	64—70		
30 m.	55—60	144	
31 m.	50—55		
32 m.	54—58		
37 m.	50—55	132	
38 m.	50—56		
39 m.	46—54		
44 m.	45—50	112	6,5 mg Ag.
50 m.	38—45	100	

Der Blutdruck bleibt auf derselben Höhe zu stehen; durch Cytisineinspritzung wird er sofort stark erhöht. Ebenso wirkt Digitalin. Abbruch des Versuch.

Was die Ursache dieser Blutdruckerniedrigung anbetrifft, so ist dieselbe der gefässerweiternden Wirkung des Silbers zuzuschreiben.

---

[1]) H. Schultz, Ueber Gold und Platin. Inaug.-Diss. Dorpat 1892.

Zur Illustration möge ein sogen. Durchströmungsversuch angeführt werden. Der Versuch wurde vermittelst des von Prof. Kobert und H. Thomson angegebenen Apparates ausgeführt.

Ochsenniere, gleich nach dem Tode mit unverdünntem Ochsenblut durchströmt bei niederem Druck.

T.	Durchgeströmtes Blut pro Min. ccm	Bemerkungen.
3 h. 20 m.	40	Normales Blut.
24 m.	60	" "
25 m.	70	" "
26 m.	38	" "
27 m.	38	" "
28 m.	36	" "
29 m.	30	" "
30 m.	38	" "
31 m.	38	" "
32 m.	46	10 mg Ag als Doppelsalz auf 100 ccm Blut.
33 m.	60	Normales Blut.
34 m.	50	" "
35 m.	40	" "
36 m.	46	" "
37 m.	50	" "
38 m.	56	" "
40 m.	46	" "
45 m.	40	" "
46 m.	38	" "
47 m.	38	" "
48 m.	46	} 10 mg Ag auf 100 ccm Blut.
49 m.	50	
50 m.	54	Normales Blut.
51 m.	44	" "
52 m.	46	" "
4 h. 2 m.	38	" "
3 m.	36	" "
4 m.	32	" "
5 m.	30	" "
6 m.	42	} 30 mg Ag auf 100 ccm Blut.
7 m.	52	
8 m.	46	Normales Blut.
9 m.	32	" "
10 m.	36	" "

Es liess sich in derselben Weise noch mehrere Mal der Effect der Gefässerweiterung demonstriren. Dieser letzte Versuch zusammen mit der Thatsache, dass der durch Silber gesunkene Blutdruck durch Cytisin wiederum in die Höhe steigt, beweist mit Bestimmtheit, dass die Blutdruckerniedrigung in der That nur von einer paralysirenden Wirkung des Silbers auf das Gefässnervensystem abhängig ist. Das Sinken des Blutdruckes kann aber nicht als eine Erklärung für das Eintreten des raschen Todes herangezogen werden. Es ist viel eher an die Athmungsorgane zu denken, um so mehr, als viele Autoren (Orfila, Ball, Rouget, Jacobi, Gaethgens) auf Respirationsstörungen nach Silbervergiftungen ausdrücklich hinweisen.

Dem Tode gingen bei unseren Versuchen immer tiefe und langsame Athemzüge voran; man könnte annehmen, dass meine Thiere an Insufficienz der Athmung, beruhend auf Lähmung des Athmungscentrums, zu Grunde gingen, denn es fehlten alle anatomischen Veränderungen (profuse Secretion der Bronchialschleimhaut, Lungenanschoppung und Lungenödem der Autoren), welche für eine gröbere Veränderung der Athmungsorgane sprechen könnten. Trat dagegen der Tod bei unseren Thieren nicht unmittelbar nach der Injection, sondern erst nach einem oder zwei Tagen ein, so waren locale Veränderungen in den Lungen sehr deutlich ausgesprochen, namentlich Oedem. Es ist möglich, dass das Lungenödem als secundär, d. h. Folgeerscheinung der centralen Athmungslähmung zu deuten ist, und dass es sich daher um so weniger deutlich ausbildet, je rascher das Thier an der Vergiftung zu Grunde geht.

Was die Ausscheidungsverhältnisse bei den Säugethieren anbetrifft, so gelang es uns bei diesen nicht, durch Schwefelwasserstoff in saurer Lösung irgend welche nennenswerthe Erscheinungen an den Organen oder am nativen Harn hervorzurufen. In der Harnasche liess sich ebenfalls kein einziges Mal Silber nachweisen, wohl aber ohne Ausnahme in der Leberasche, meistens auch in der Darm- und Nierenasche.

Versuch mit Argentum nitricum. Am 28. IX. wird einem Kaninchen von 3600 g 200 mg Ag, enthalten in 2 ccm einer Silbernitratlösung, unter die Haut gespritzt. Am 29. IX. bekommt das Kaninchen nochmals 100 mg Ag in derselben Form subcutan. Der Harn enthält reichlich Albumin. In der Harnasche lässt sich kein Silber nachweisen. Am 23. X. ist das Kaninchen todt. Gewicht nur noch 3200 g.

Section. Unterhautzellgewebe sehr fettreich. In der Peritonealhöhle reichlich (ungefähr 100 ccm) stark bluthaltige Flüssigkeit, die nach kurzer Zeit Fibringerinnsel ausscheidet. — Leber von Psorospermien durchsetzt; sonst keine Veränderungen. Die Nieren zeigen keine auffälligen Erscheinungen; Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt. — An der Serosa des Magens viele dicht neben einander stehende rothschwarze Punkte (Blutaustritte); eine Arrosion der Oberfläche ist nirgends zu sehen. Magenschleimhaut normal. — Duodenum und Anfang des Dünndarmes geschwellt und intensiv geröthet, der übrige Dünn-, Dickdarm und Rectum normal. — Im Pleuraraum beiderseits röthlich verfärbte Flüssigkeit. An den Lungen dunkelrothbraune Herde, die auf dem Schnitte nicht prominiren, dagegen aber luftleer sind. — Es wurden verschiedene Organtheile mit Schwefelwasserstoff behandelt, es tritt aber keine Reaction auf. Von einer Untersuchung des Knochenmarks wurde, da hier schon Krysiński mittelst Schwefelwasserstoff das Metall nachgewiesen hat und an der Richtigkeit seiner Befunde nicht gezweifelt zu werden braucht, ganz Abstand genommen. Von anderen Organen wurden dagegen Stücke zu mikroskopischer Prüfung eingelegt. In der Asche der Leber, des Darmes und der Niere Silber anwesend.

Leber, Milz, Magen, Darm und Nieren wurden mikroskopisch untersucht; es fanden sich jedoch in keinem Präparate Erscheinungen, die an das Bild der Froschleber, wie ich es S. 54 beschrieben habe, erinnerten. Auch nach Zusatz von Schwefelammon traten solche nicht auf. Ich schliesse mich daher ganz der schon von mehreren Autoren ausgesprochenen Ansicht aus, dass bei acuter Höllensteinvergiftung ein anatomisches Vergiftungsbild, welches an menschliche Argyrie erinnerte, nicht zu Stande kommt.

Um so grösser musste jetzt mein Interesse daran sein, die beim Frosch nach der Silberdoppelsalzvergiftung constatirten merkwürdigen anatomischen Veränderungen auch am Warmblüter zu verfolgen. Diesem Zwecke diente der nachfolgende Versuch.

Am 30. IX. wird ein Hase, von 1450 g Körpergewicht, mit 44 mg Ag in Form des glycyrrhizinsauren Silberdoppelsalzes intravenös vergiftet. Am 4. X. bekommt der Hase nochmals 56 mg Ag in die Vene gespritzt. Beim Losbinden erscheint er normal, aber in der Nacht erfolgt der Tod.

Section: Aus der Nase quillt blutiger Schaum. Die Därme stark injicirt. Im Magen sehr viele frische punkt- bis linsenförmige flache Geschwüre, deren Ränder etwas geschwollen und sehr stark injicirt sind. In der Trachea, im Larynx und in den Bronchien reichlicher blutiger Schaum; in den Lungen lobuläre Pneumonien. Der Harn roth gefärbt, bei mikroskopischer Betrachtung desselben sieht man rothe Blutkörperchen und röthliche Cylinder. Nieren gewellt und geröthet. Leber sieht auffallend dunkel aus.

Die Organe des Thieres wurden sorgfältig gehärtet und ergaben, was ich erwartet hatte. Unter dem Mikroskope sieht man in der Leber eine ungeheuere Menge von äusserst feinen schwarzen Körnchen. Sie liegen in den Wänden des Lebercapillarsystems im Verzweigungsgebiete der Pfortader und der Lebervenen. Auch die Wände der grösseren Venen sind von schwarzen Körnchen durchsetzt. Ebenso wie beim Frosch finden sich ferner auch in den Capillaren der Hasenleber viele schwarzbraune Leukocyten, die beim näheren Betrachten einen Haufen von feinen schwarzen Körnchen enthalten. — Was die Nieren anbetrifft, so zeigen nur die Glomeruli uns interessirende Veränderungen. Bei schwacher Vergrösserung sieht man an einzelnen den Glomerulis entsprechenden Stellen schwarze Punkte, bei starker Vergrösserung erkennt man deutlich, dass nur die Gefässknäuel schwarz aussehen. Einzelne Körnchen lassen sich in den Schlingen nicht deutlich unterscheiden; es macht vielmehr den Eindruck, als ob die ganze Schlinge von einer schwarzen Masse ausgefüllt wäre. Durch Cyankalium werden sowohl die Körnchen in der Leber als auch die Gefässwände der Malpighischen Körperchen entfärbt.

Dieser Versuch zeigt, dass nicht nur beim Frosch, sondern auch beim Warmblüter sich bei subcutaner resp. intravenöser Injection unseres Silberdoppelsalzes binnen zwei Tagen eine acute Argyrie hervorrufen lässt, welche ohne Anwendung von Schwefelammon oder von Schwefelwasserstoff sichtbar ist und bisher von Niemand beobachtet worden ist.

Zum Schluss schien es mir noch von Interesse festzustellen, ob das Argentum glycyrrhizinicum innerlich von brechfähigen Thieren vertragen wird oder nicht, und ob es schwere anatomische Läsionen der Magendarmschleimhaut verursacht oder nicht.

Einem kräftigen Hunde von 15 kg wurde täglich mit Milch vermischt eine Lösung von Argentum glycyrrhizinicum innerlich dargereicht, welche Mischung immer mit Behagen bis zum letzten Tropfen aufgeleckt wurde. Im Laufe von 12 Tagen bekam der Hund auf diese Weise 1,68 g Ag. Während der ganzen Beobachtungszeit konnte man am Thiere nichts Krankhaftes bemerken; es erfolgte niemals Erbrechen oder Appetitlosigkeit, ja der Hund war von einem normalen Hunde durch nichts zu unterscheiden. Am 13. Tage wird er bei bestem Wohlbefinden durch Entbluten getödtet, wobei die Section makroskopisch keine pathologischen Veränderungen aufwies; nur ist die Schleimhaut des Colon und Rectum mit einer braunen zähen Flüssigkeit bedeckt; nach reichlichem Abspülen mit Wasser behält die Schleimhaut zwar einen bräunlichen Ton, zeigt aber nirgends Entzündung oder Läsionen. Alle Darmabschnitte wurden in Alkohol gelegt, nach dem Erhärten in Celloidin eingebettet und mikroskopische Schnitte angefertigt. Es liess sich in keinem einzigen Präparate irgend welcher geschwüriger oder entzündlicher Process nachweisen.

Augenscheinlich hat die eingenommene Silberverbindung gar nicht local reizend eingewirkt, denn sonst hätte in vita Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfall eintreten müssen, und nach dem Tode hätte ich makroskopisch oder mikroskopisch Continuitätstrennungen des Epithels der Darmschleimhaut wahrnehmen müssen. Nach den an Fröschen gemachten Erfahrungen scheint unsere Silberverbindung im Darm nicht resorbirt zu werden; auch an diesem Hunde konnte ich bei der Section, sowie bei makroskopischer Betrachtung der gehärteten Organe (Leber, Niere, Darm), abgesehen von der Braunfärbung des Darmes, nichts Auffallendes bemerken, was für acute Argyrie gesprochen hätte. Leider wurde ich an der gründlichen mikroskopischen Untersuchung meiner Präparate durch Ausbruch der Cholera gehindert und kann also in dieser Beziehung nichts Definitives aussagen. Immerhin glaube ich doch, durch meinen letzten Versuch wenigstens soviel festgestellt zu haben, dass unser Doppelsalz keine localen Störungen veranlasst.

So unvollständig meine Arbeit auch infolge der von der Cholera verursachten Störung auch geblieben ist, so hat sie doch die Existenz einer acuten Argyrie, welche ohne Anwendung von Schwefelwasserstoff sichtbar ist, erwiesen, und hat für die Vertheilung und Ausscheidung des Silbers neue Thatsachen beigebracht. Eine Fortsetzung meiner Versuche durch meinen Commilitonen Gerschun wird später in diesen Institutsarbeiten veröffentlicht werden.

Tafelerklärungen.

Tafel III, Fig. 1 zeigt uns das Bild der acuten Argyrie, welches fast identisch beim Frosch und beim Kaninchen aussieht. Das hier dargestellte Präparat stammt von dem S. 54 besprochenen Frosche. Man sieht die Melanocyten und die in den Lebercapillaren gelegenen Silberkörnchen. Beide lassen sich durch Cyankalium entfärben.

Tafel III, Fig. 2 zeigt uns solche Nierenglomeruli des S. 60 besprochenen Hasen, welche durch Silberreduction schwarz geworden sind.

Beide Abbildungen wurden von Herrn Dr. Kiersnowski mit Syst. D, Ocular 3 eines Zeiss'schen Mikroskopes genau nach der Natur gezeichnet. Ich sage ihm für die viele aufgewandte Zeit und Mühe meinen verbindlichen Dank.

III.

Ueber die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem thierischen Organismus.

Von

A. Lipski aus Wilna.

I. Literarische Uebersicht.

Die Frage über die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem thierischen Organismus sowohl bei normalen Verhältnissen als auch bei künstlicher Eisenzufuhr ist in der letzten Zeit vielfach discutirt worden. Von den letzten Arbeiten ist es namentlich die von Stender[1]), der sich mit der Frage über die Eisenablagerung im thierischen Organismus nach künstlicher Eisenzufuhr eingehend beschäftigte. Derselbe hat namentlich die Verhältnisse der Eisenablagerung in der Leber und der Milz studirt. Zur Einspritzung gebrauchte Stender zum Theil das citronensaure Eisenoxydnatron, zum grössten Theil aber das Hornemann'sche Ferrum oxydatum saccharatum solubile, das sich als eine sehr geeignete Eisenverbindung herausstellte. Bei der intravenösen Application dieser Präparate und nachherigem Behandeln der Schnitte mit 1,5 %iger Ferrocyankaliumlösung und 0,45 %iger Salzsäurelösung fand Stender[2]) in der Leber folgenden Befund: „In den ersten Stunden nach der Vergiftung (Versuch I) sind die Leberzellen diffus blau gefärbt, immer in bedeutend stärkerem Maasse als normal; daraus geht hervor, dass in der Leber nach künstlicher Eisenzufuhr die Leberzellen selbst sofort das im Blute circulirende Eisen an sich reissen. In einem weiteren Stadium, jedenfalls aber schon in kürzester Zeit nach der Injection treten in den Capillaren der Leber eigenthümliche Gebilde auf, die Quincke als weisse Blutkörperchen erkannt hat.

---

[1]) E. Stender, Mikroskopische Untersuchungen über die Vertheilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus. Diese Institutsarbeiten Bd. 7, p. 100.

[2]) l. c. p. 115.

Mit ihrem massenhaften Auftreten schwindet das Eisen aus den Leberzellen. während die Leukocyten selbst jetzt begierig das Metall in sich aufnehmen."

An einer anderen Stelle heisst es: „Häufig kann der Vorgang der Ueberwanderung des Eisens aus den Leberzellen in die Leukocyten direct beobachtet werden (Versuch IV und V)." Der bevorzugte Ort der Ablagerung des Eisens in der Leber ist hauptsächlich die Peripherie der Läppchen, eine Angabe, die wir auch bei anderen Forschern, namentlich Quincke[1]), Glaevecke[2]) und Samojloff[3]) finden.

Dagegen stimmen die Angaben Stender's über die Ablagerung des Eisens in der Milz mit denen von Glaevecke[4]) nicht überein. Während der Letztere die Behauptung ausspricht: „Ich habe nie nach Injection von Fe-Salzen eine besondere Steigerung des Eisengehaltes der Milz nachweisen können," finden wir bei Stender[5]) gerade das Gegentheil, so dass er zu folgenden Schlüssen kommt: „Wir kommen also zu dem Ergebniss, dass das Eisen nach directer Einspritzung ins Blut sich in der Milz wie auch in der Leber gerade so und gerade da ablagert, wie und wo auch das im Organismus normaler Weise oder durch pathologische Eingriffe aus den Blutkörperchen frei werdende Eisen sich ablagert," d. h. hauptsächlich in den Lymphscheiden der kleinen Arterien, die in Stender's Präparaten vollgepfropft mit eisenhaltigen Leukocyten sind, was sehr deutlich in seiner Abbildung Tafel III, Nr. 1 zu sehen ist. Die Malpighischen Körperchen fand Stender in Uebereinstimmung mit Samojloff ganz frei von Eisen; nur in einem Versuche von Samojloff enthielten auch die Malpighischen Körperchen einige eisenhaltige Leukocyten.

Es ist somit von Stender bewiesen, dass die Leber und die Milz Organe sind, wo hauptsächlich die Ablagerung des eingeführten Eisens zu Stande kommt; zugleich hat Stender auf Grund der makrochemischen Reaction auch die Vermuthung ausgesprochen, dass auch das Knochenmark und die Lymphdrüsen an dieser Ablagerung möglicher Weise theilnehmen, eine Vermuthung, die auch von Samojloff auf Grund des Schwarzwerdens des Knochenmarks und der Mesenterialdrüsen nach Behandlung derselben mit Schwefelammonium ausgesprochen wurde. Soviel mir bekannt, hat sich nur Glaevecke mit der mikrochemischen Reaction des Knochenmarks und der Lymphdrüsen der mit Eisen vergifteten Kaninchen beschäftigt, und zwar benutzte Glaevecke als Reagens Schwefelammonium und nur in zweifelhaften Fällen zur Controlle Ferrocyankalium und Salzsäure, aber nicht in der richtigen Dosirung, wie sie von R. Schneider[6]) angegeben

---

[1]) Quincke, Ueber Siderosis. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 25 und 27. 1880.

[2]) L. Glaevecke, Ueber die Ausscheidung und Vertheilung des Eisens im thierischen Organismus nach Einspritzung von Eisensalzen. Inaug.-Diss. Kiel 1883.

[3]) Samojloff, Ueber das Schicksal des Eisens im thierischen Organismus. Siehe in diesem Bändchen p. 1.

[4]) l. c. p. 29.

[5]) l. c. p. 120.

[6]) Rob. Schneider, Ueber Eisenresorption in thierischen Organen und Geweben. Abdruck aus den Abhandl. der kgl. preuss. Akademie der Wissensch. zu Berlin vom Jahre 1888. Berlin 1889.

ist, und die auch von Stender, Samojloff und mir bei Herstellung der Präparate benutzt wurde.

Die Resultate Glaevecke's[1]) seien hier kurz wiedergegeben. Im Knochenmark der mit Eisen vergifteten Kaninchen sah er zwar schon ohne Schwefelammonium „dieselben Pigmentkörner wie in der Milz in verschiedener Anzahl und Grösse innerhalb der Zellen liegen, die sich bei Schwefelammoniumzusatz tiefgrün bis schwarz färbten", jedoch habe dies nichts zu bedeuten, denn es unterscheide sich das Knochenmark eines mit Eisen behandelten Thieres durchaus nicht von dem eines normalen, und Glaevecke vermag infolge dessen keinen Zusammenhang zwischen der Intensität der Reaction im Knochenmark und der Grösse der vorher eingespritzten Eisenmenge zu finden. Auf die Mesenterialdrüsen verwandte Glaevecke geringe Aufmerksamkeit, doch hat er in zwei Fällen, wo die Thiere wenige Stunden nach der Injection getödtet wurden, in denselben, und namentlich im Markgewebe, Eisen nachweisen können. In einem dritten von ihm untersuchten Falle, wo das Thier 14 Tage nach der Injection am Leben gelassen wurde, fand sich kein Eisen. Die übrigen Lymphdrüsen fand er durchweg frei von Eisen.

Stender hat Lymphdrüsen und Knochenmark so gut wie gar nicht berücksichtigt; es erschien mir daher von Werth, diese beiden Organe besonders genau zu prüfen.

Was die Ausscheidung des Eisens aus dem thierischen Organismus betrifft, so könnten hier als die Wege für dieselbe hauptsächlich die Niere, die Galle und die Darmschleimhaut in Betracht kommen, ausserdem noch die Haut, die Speicheldrüsen und das Pankreas.

Ueber die Ausscheidung des Eisens durch die Niere bei normalen Verhältnissen wurde längere Zeit gestritten, bis es endlich Damaskin[2]) durch Verbesserung der Untersuchungsmethode gelungen ist, nachzuweisen, dass „das Vorkommen des Eisens im Harne im Gegensatz zu Socin und dessen Lehrer Bunge durchaus nicht als etwas Zufälliges, was ab und zu verschwinden und nach einiger Zeit wiederum auftreten kann, angesehen werden darf, sondern dass die Eisenausscheidung durch den Harn beim Menschen, beim Hund, der Katze etc. eine constante Erscheinung ist." Diese Angabe kann in Einklang mit der von Bidder und C. Schmidt[3]) gebracht werden, nach welcher die Ausscheidung des Eisens durch den Harn ebenfalls als eine constante Erscheinung zu betrachten ist, nur sind die von diesen Autoren gefundenen Zahlen etwas zu hoch.

Für die Niere, als Ausscheidungsorgan bei künstlich subcutan oder intravenös zugeführtem Eisen, spricht sich die Mehrzahl der Autoren aus, so A. Mayer[4]), Quincke[5]), Glaevecke[6]) und besonders Jacobj[7]), der auf S. 11 und 12 sagt:

---

[1]) l. c. p. 30.

[2]) N. Damaskin, Diese Institutsarbeiten Bd. 7, p. 66. Ich würde vielleicht auf diese Arbeit hier gar nicht nochmals eingegangen sein, wenn nicht Neumeister noch 1893 die falschen Angaben von Socin reproducirt und die Arbeit Damaskin's mit Stillschweigen übergangen hätte.

[3]) F. Bidder und C. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. 1852, p. 411.

[4]) A. Mayer, De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Inaug.-Diss. Dorpat 1850.

[5]) Quincke, Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 33, p. 30.

[6]) Glaevecke, Ueber subcutane Eiseninjection. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 17, 1883, p. 466.

[7]) J. Carl Jacobj, Ueber Eisenausscheidung aus dem Thierkörper nach subcutaner und intravenöser Injection. Inaug.-Diss. Strassburg 1887.

„Nur so viel ergiebt sich aus denselben (Versuchen), dass, wenn eine Ausscheidung durch die Nieren stattfindet, diese, soweit sie mit Schwefelammonium nachzuweisen ist, innerhalb 20 Minuten nach Uebergang des Metalles in das Blut beginnt und nach spätestens 3 Stunden beendet ist." Auf S. 31 sagt derselbe Autor: „Wenn man das Eisen in nicht allzu toxischen Mengen und in zweckmässiger Form sogar direct in die Säftemassen selbst bringt, wird im Harn nur eine sehr geringe Menge davon ausgeschieden, nach meinen Versuchen zwischen 1 und 5 % des injicirten Eisens. Diese Ausscheidung ist aber innerhalb weniger Stunden vollzogen."

Wir kommen jetzt zur Uebersicht der Literatur über die Ausscheidung des normalen und des künstlich zugeführten Eisens durch die Galle. Es lassen allerdings die Untersuchungen sehr vieler Forscher wie Bidder und C. Schmidt[1]), Kunkel[2]), Hamburger[3]), Glaevecke[4]) u. A. keinen Zweifel darüber, dass bei normalen Verhältnissen eine Eisenausscheidung durch die Galle stattfindet, doch gehen die Meinungen über die Menge des pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Eisens sehr aus einander. Die letzte und, wie es scheint, die richtigste Untersuchung ist die von Anselm[5]), der aus mehreren Analysen eine Durchschnittszahl und zwar 2,3 mg Fe (auf einen Menschen von 60 kg Gewicht pro 24 Stunden berechnet), gefunden hat. Also, wie Anselm[6]) selbst bemerkt: „scheidet der Normalmensch pro Tag in der Galle doppelt so viel Eisen aus, als im Harn" (nach Damaskin im Harn pro Tag durchschnittlich 1 mg Fe). Ich finde es sehr auffällig, dass Neumeister[7]) die Existenz dieser Arbeit seinen Lesern völlig verschweigt.

Anders verhält es sich aber mit der Frage über die Eisenausscheidung durch die Galle bei Eisenzufuhr; hierin herrscht grosse Meinungsverschiedenheit unter den einzelnen Forschern. Während Einzelne wie Falk[8]), Lehmann[9]), Wichert[10]), Zaleski[11]), Kunkel[12]) u. A. eine vermehrte Eisenausscheidung durch die Galle constatirt haben wollen, stellen Andere dieses vollständig in Abrede. Von letzteren sind zu erwähnen Hamburger[3]) und vor Allem Anselm, welche auf Grund ihrer Untersuchungen zum Resultat kamen, dass bei Eisenzufuhr die Ausscheidung desselben durch die Galle nicht vermehrt, ja bei einigen Präparaten sogar vermindert sei. Es sind zwar von Hamburger ausschliesslich und von Anselm zum grössten Theil Versuche mit Eisenzufuhr per os angestellt worden, aber schon die wenigen Versuche von Anselm mit subcutaner Application von Eisen sind sehr lehrreich, da sie alle dasselbe Resultat ergeben, dass nämlich die Galle auch unter diesen Umständen jedenfalls nicht mehr Eisen enthält als unter normalen Verhältnissen.

Die meisten Gegner der Anschauung, dass das Eisen durch die Galle ausgeschieden werde, sehen die Darmschleimhaut[13]) als das wichtigste Ausscheidungsorgan für das künstlich zugeführte Eisen an. Schon A. Mayer[14]) sagt, dass „inter organa, quibus praecipuis ferrum excernitur, quod quidem ex meis patet experimentis (Exp. III—VIII), habendae sunt membranae mucosae" hauptsächlich, wie er weiter sagt, die des Darmtractus; durch die Galle und den Harn wird nach

---

[1]) l. c. p. 212.

[2]) Kunkel, Eisen- und Farbstoffausscheidungen in der Galle. Pflüger's Archiv f. Phys. Bd. 14, p. 353.

[3]) E. W. Hamburger, Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 4, 1880, p. 248.

[4]) l. c. p. 466.

[5]) R. Anselm, Ueber Eisenausscheidung durch die Galle. Diese Institutsarbeiten Bd. 8, 1892, p. 51 (war vorher auch schon als Dissertation gedruckt).

[6]) l. c. p. 68.

[7]) R. Neumeister, Lehrbuch der physiol. Chemie. Jena 1893.

[8]) und [9]) cit. nach Scherpf, Die Zustände und Wirkungen des Eisens im gesunden und kranken Organismus. Würzburg 1877.

[10]) Wichert, Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1881.

[11]) St. Zaleski, Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper und zur Frage über die Menge dieses Metalles bei hungernden Thieren. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23, 1887.

[12]) A. Kunkel, Zur Frage der Eisenresorption. Pflüger's Archiv Bd. 50, 1891.

[13]) Dass die Ausscheidung hier in flüssiger Form geschehe, soll damit aber keineswegs gesagt sein.

[14]) l. c. p. 38.

ihm eine höchst unbedeutende Menge Eisens ausgeschieden. Nach Bidder und Schmidt[1]) dient die Darmschleimhaut schon unter normalen Verhältnissen als Ausscheidungsorgan für das Eisen. Auch Bunge[2]) ist der Meinung, dass nicht die Galle, sondern wahrscheinlich die Darmwand es ist, welche bei der Eisenausscheidung und zwar vermittelst der Leukocyten eine Rolle spielt.

Noch mehr an Sicherheit hat die Anschauung, dass das Eisen durch die Darmschleimhaut ausgeschieden werde, durch die in der neuesten Zeit erschienenen Arbeiten gewonnen. Von diesen letzteren sind zunächst die auf chemisch-analytischem Wege von Gottlieb[3]) angestellten Versuche zu erwähnen, und zwar betreffen diese Untersuchungen den Dünndarm- und Dickdarminhalt, ferner die Dünndarm- und Dickdarmwand, zuerst von normalen hungernden Thieren und dann von solchen, denen Eisen intravenös eingeführt war. Auf S. 384 fasst Gottlieb die Resultate seiner Untersuchungen folgendermassen zusammen: „Wir gelangen somit zu der Anschauung, dass in den Blutstrom eingeführtes Eisen zunächst in der Leber abgelagert und von da allmählig wieder an das Blut abgegeben wird, dass aber die Epithelien des Darmcanals die Fähigkeit besitzen, diese nach und nach in den Kreislauf eintretenden Eisenmengen in sich aufzunehmen und in den Darminhalt auszuscheiden.“ Etwas weiter heisst es: „In Bezug auf die Wege der letzteren (der Ausscheidung) ist vorerst das negative Resultat bei der Analyse der Galle hervorzuheben; das Eisen war stets nur qualitativ darin nachweisbar. Vergleicht man hingegen den Eisengehalt der Dünndarmwand nach intravenöser Injection mit dem der normalen und in gleicher Weise blutleer gemachten Darmwand, so ergiebt sich eine immerhin deutliche Steigerung; gegenüber 3,5 mg in der Darmwand des normalen Hungerthieres (Vers. Nr. VII) und 3,8 mg in der eines gefütterten Hundes finden sich nach intravenöser Injection 7,7 (Vers. Nr. III), 8,1 (Vers. Nr. II), 10,4 (Vers. Nr. VI) und 9,8 (Vers. Nr. V) mg Eisen. Die absolute Steigerung ist allerdings keine grosse, sie lässt sich aber sehr wohl für die Annahme einer allmähligen Ausscheidung durch die Darmwand verwerthen.“

Diesen auf rein chemischem Wege gewonnenen Resultaten entsprechen die auf makro- und mikrochemischem Wege angestellten Versuche von Stender und besonders die von A. Samojloff. Der letztere hat sich namentlich mit der Frage über die Ausscheidung des Eisens bei intravenöser Application desselben beschäftigt, und von seinen Versuchen sind namentlich zwei wichtig, da sie eine Ausscheidung durch die Darmwand sehr wahrscheinlich machen. Ich verweise betreffs derselben auf S. 13—14 dieses Bändchens. Bei der Deutung der Ergebnisse spricht Samojloff die Vermuthung aus, dass die Eisenausscheidung sich von der Leber zum Darm auf dem Wege des Lymphgefässsystems vollziehe; zu dieser Auffassung veranlassten ihn die Anordnung der eisentragenden Leukocyten in der Darmzotte.

Wie aus dem oben Gesagten ersichtlich, nehmen die Autoren der jüngsten Zeit als Ausscheidungsort für das Eisen die Darmschleimhaut an. Eine solche Erscheinung würde sich mit dem Verhalten anderer Schwermetalle decken, die doch meistentheils durch die Darmwand ausgeschieden werden; so ist dasselbe Verhalten von Kobert[4]) und Cahn[5]) für Mangan, von Unterberger[6]) für Arsen, von Stuart[7]) für Nickel und Kobalt, von Gusserow[8]) für Blei u. a. m., sicher festgestellt worden.

Eine ganz eigenthümliche Ansicht über den Eisenkreislauf ist die von Lussana[9]). Er nimmt nämlich an, dass das Eisen durch die Galle ausgeschieden werde, und dass darauf dieses ausgeschiedene Eisen

---

[1]) l. c. p. 411.

[2]) G. Bunge, Lehrbuch d. physiol. Chemie, 1887, p. 89.

[3]) R. Gottlieb, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **15**, 1891, p. 371.

[4]) R. Kobert, Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **16**, 1883, p. 361.

[5]) J. Cahn, Ueber die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **18**, 1884, p. 129.

[6]) Unterberger, Ueber die Wirkung der arsenigen Säure auf die Organe des Blutkreislaufes und auf den Darmtractus. Inaug.-Diss. Dorpat 1873.

[7]) Journal of Anat. and Phys. T. **17**, 1883, p. 89 und Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **18**, 1884, p. 151.

[8]) Virchow's Archiv Bd. **21**, p. 445.

[9]) Lussana, Lo Sperimentale Bd. **30**, 1872 (cit. nach Anselm).

durch die Darmschleimhaut resorbirt werde, um späterhin wiederum mittelst der Galle ausgeschieden zu werden. Es wäre also nach Lussana das in den Versuchen von Samojloff und Gottlieb in der Darmwand gefundene Eisen als das Product der Ausscheidung durch die Galle und nachfolgender Aufnahme durch den Darm zu betrachten.

Von den übrigen Excretionsorganen kommen für die Eisenausscheidung noch die Haut, die Speicheldrüsen und das Pankreas in Betracht. So behauptet Gorup-Besanez[1]), dass der Schweiss stets Eisenspuren enthält; derselben Meinung sind auch Anselmino[2]), Herberger[3]), Vitale[4]), Latini[5]) u. A. Auch will Dumoulin[6]) bei normalen Verhältnissen, ebenso wie Lavrand[7]) bei mit Blei Vergifteten die Ausscheidung von Eisen (neben Blei) durch die Haut constatirt haben. Dieser Meinung schliessen sich auch Oddo und Silbert[8]) an, obgleich ihre eigenen Versuche an sich selbst und an drei beliebigen Kranken negativ ausfielen, da sie aber ebenso wie Lavrand die Reaction bei mit Blei Vergifteten fanden. Gegen die erstere Meinung, d. h. Eisenausscheidung durch die Haut bei normalen Verhältnissen, trat namentlich Lehmann[9]) auf; gegen die Ausscheidung durch die Haut bei Eisengebrauch sprechen Bérgeron und Lemattre[10]), die den Schweiss bei Eisengebrauch untersuchten und zu negativen Resultaten kamen.

Auch über das Speicheldrüsensecret liegen Untersuchungen vor, und sind es Gorup-Besanez[11]), Wright[12]), Enderlin[13]) u. A., die das Eisen als beständigen Bestandtheil des Speicheldrüsensecretes ansehen. Was die Ausscheidung des Eisens im genannten Secret bei innerlichem Gebrauch von Eisen oder bei Injection desselben in's Blut betrifft, so konnte Cl. Bernard[14]) nie eine solche finden; nur bei Einspritzung von Eisenjodür in die Vena jugularis konnte er sowohl Eisen als Jod im Speichel nachweisen. Er brachte in den Magen eines Hundes durch eine Magenfistel eine gesättigte Lösung von Ferr. lact. ein. In den folgenden Stunden trat kein Eisen im Speichel auf; er führte dann eine Lösung von Jodkalium 2 : 15 hinzu und nun enthielt das Parotidensecret sowohl Ferrum als Jod. Wenn dagegen der Autor Kali jod. und Ferr. lact. zugleich in die Blutbahn einspritzte, so konnte nur Jod im Speichel gefunden werden. Bernard stellt daher die Behauptung auf, dass das Jod mit dem Eisen im Magen eine eigenthümliche Verbindung eingehe, was im Blute jedoch bei gleichzeitiger Gegenwart von Jod- und Eisenverbindungen nicht stattfinde. Schon Buchheim[15]) zog diese Angabe in Zweifel und rieth, sie mit Vorsicht aufzunehmen. Glaevecke[16]), der Einzige, der die Speicheldrüsen auf mikrochemischem Wege bei mit Eisen vergifteten Thieren untersucht hat, kam auch zu negativem Resultat.

Endlich soll auch nach Bidder und C. Schmidt[17]) das Eisen durch das Pankreas ausgeschieden werden. Untersuchungen über das Pankreas bei Eisenzufuhr sind nur von Glaevecke[18]) angestellt worden und zwar auf mikrochemischem Wege. Die Resultate sind negativ.

Aus dem oben Angeführten ist ersichtlich, dass die viel discutirte Frage über die Ausscheidung und die Ablagerung des Eisens im thierischen Organismus trotz der grossen Menge der einschlägigen Arbeiten

---

[1]) Gorup-Besanez, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Braunschweig 1875 (cit. nach Scherpf).
[2]) Anselmino, Journal de chimie médicale T. 8 (cit. nach Scherpf).
[3]), [4]) und [5]) cit. nach Scherpf.
[6]) Mémoire du devant l'Académie royale de médecine de Belgique (Oct. et Nov. 1889), cit. nach Oddo et Silbert, Elimination du plomb et du fer par la peau dans le Saturnisme aigu. Revue de méd. Nr. 4, 1892, p. 295.
[7]) cit. nach Oddo et Silbert.
[8]) l. c.
[9]) Lehmann, cit. nach Scherpf.
[10]) Bergéron und Lemattre, Arch. géner. de méd. T. 4, 1864 (cit. nach Scherpf).
[11]), [12]) und [13]) cit. nach Scherpf.
[14]) Arch. géner. de méd., Janv. 1853.
[15]) R. Buchheim, Lehrbuch der Arzneimittellehre. Leipzig 1853—1856.
[16]) l. c. p. 32.
[17]) l. c.
[18]) l. c. p. 31.

noch ihrer Erledigung harrt. Es haben allerdings die Arbeiten von Anselm, Gottlieb und Samojloff nicht wenig zur Entscheidung der streitigen Frage, ob das Eisen durch die Galle oder durch die Darmschleimhaut ausgeschieden werde, beigetragen; als vollständig beweisend können dieselben jedoch nicht angesehen werden, da sich Einwände von gegnerischer Seite erheben lassen. So könnte man den Resultaten von Anselm die geringe Zahl von Versuchen entgegenhalten (es sind im Ganzen nur drei Versuche mit subcutaner Application von Fe angestellt worden), andererseits könnte man auch die Gottlieb'schen und Samojloff'schen Resultate im Lussana'schen Sinne erklären, d. h. dass das Eisen durch die Galle ausgeschieden und dann allmählig durch die Darmschleimhaut resorbirt wird, um wiederum durch die Galle ausgeschieden zu werden u. s. w., dass also das von Gottlieb und Samojloff in der Darmwand nachgewiesene Eisen nicht als in Ausscheidung, sondern im Gegentheil als in Resorption begriffenes aufzufassen sei.

Aus diesem Grunde bin ich gerne auf den Vorschlag von Herrn Prof. Kobert, neben anderen Versuchen auch Injectionen von Eisen nach vorhergehender Abbindung des Ductus choledochus zu machen, um den Ausfluss des Galleneisens in den Darm zu verhindern, eingegangen. Die Nothwendigkeit solcher Versuche ist auch von Berry[1]) anerkannt worden, dessen Arbeit erst, nachdem meine Untersuchungen bereits vollendet waren, erschienen ist.

II. Die von mir angewandten Untersuchungsmethoden.

Meine eigenen Untersuchungen betreffen zunächst die Ablagerungsverhältnisse des Eisens nach intravenöser Application desselben im Knochenmark und in den Lymphdrüsen, die, wie schon im literarischen Theil erwähnt wurde, nur von Glaevecke auf mikrochemischem Wege untersucht worden waren. Ferner folgen Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens, wobei der Urin und die Galle nur qualitativ auf Eisen mit Schwefelammonium untersucht wurden, das Hauptgewicht aber auf die makro- und mikrochemische Untersuchung des Magen-Darmtractus gelegt wurde. Dabei waren in einigen Versuchen die normalen Verhältnisse beibehalten, in anderen dagegen wurde der Gallenausfluss in den Darm durch Abbindung des Ductus choledochus verhindert. Endlich wurden noch Versuche mit innerlicher Darreichung von organisch fest gebundenem Eisen in Form von Hämogallol, Hämol und Zinkhämol angestellt und versucht das Eisen ebenfalls auf makro- und mikrochemischem Wege nachzuweisen.

Als Versuchsthiere dienten Hunde, Katzen, Kaninchen und Frösche, welche letzteren sämmtlich zur Species Rana fusca (temporaria) gehörten. Das Eisenpräparat, das zur intravenösen Application

---

[1]) P. R. Berry jun., Zur Frage der Eisenresorption. Inaug.-Diss. Uster-Zürich 1892.

diente, war ein von Dr. Hornemann in Halle persönlich dargestelltes Ferrum oxydatum saccharatum solubile, das schon von Stender und Samojloff bei ihren Versuchen gebraucht wurde und als ein ausgezeichnetes Präparat sich herausstellte; es wird nämlich, wie schon Samojloff richtig angegeben hat, sehr gut vertragen, auch wenn die von H. Meyer und Fr. Williams[1]) angegebene Maximaldosis von 20 bis 50 mg Fe pro Kilo Thier weit überschritten wird. Das von mir und meinen Vorgängern angewandte Hornemann'sche Präparat enthielt 10 % Fe_2O_3; in 1,0 g der Substanz war folglich 0,1 g Fe_2O_3 = 0,07 Fe enthalten. Hämol, Zinkhämol und Hämogallol wurden den Kaninchen mit Milch verrührt mit der Schlundsonde eingeführt, die Katzen und Hunde erhielten es im Fleisch.

Die meisten Versuchsthiere wurden verschieden lange Zeit nach der Eiseninjection aus der A. carotis entblutet; darauf folgte eine Durchspülung zunächst durch die V. jug. in die A. carotis, und dann eine gründliche Durchspülung der Unterleibsorgane von der Brustaorta aus nach der V. cava inf. Als Durchspülungsflüssigkeit diente ein Gemisch aus gleichen Theilen von 0,75 %iger Kochsalz- und 2,5 %iger Rohrzuckerlösung. Diese Mischung hat nämlich den Vorzug, dass die Structur der Gewebe dabei ganz intact bleibt und es nicht zur Quellung derselben kommt, wie es bei ausschliesslicher Anwendung von Kochsalzlösung der Fall ist. Darauf folgte die Section, wobei kleine Stücke der Organe theils zu makroskopischer Betrachtung in Schalen mit Schwefelammoniumalkohol ($\overline{aa}$), theils behufs mikroskopischer Untersuchung in absoluten Alkohol gethan wurden. Mikrotomschnitte wurden von 10 bis 20 μ Dicke angefertigt. Als Reagens für die mikrochemische Untersuchung diente 1,5 %ige Ferrocyankaliumlösung[2]), in der die Schnitte mindestens eine halbe Stunde verweilten. Darauf wurden die Schnitte mittelst Glaspincette in 0,45 %ige Salzsäurelösung gebracht, wo sie 1 bis 2 Minuten lagen; sodann gründliche Abspülung in destillirtem Wasser, Färbung mit Alauncarmin und weitere Behandlung nach den üblichen Grundsätzen der mikroskopischen Technik. In genau gleicher Weise wurden auch die entsprechenden Präparate von normalen Thieren, die zur Controlle herangezogen wurden, angefertigt.

Das Mikroskop, dessen ich mich bediente, war von Reichert in Wien; unter der schwachen Vergrösserung ist Oc. 4 und Obj. A, unter starker Vergrösserung Oc. 4 und Obj. D zu verstehen.

Zum Schluss sei noch bemerkt, dass bei Herstellung der mikroskopischen Präparate stählerne Instrumente vermieden wurden; ich benutzte ausschliesslich Glaspincetten.

---

[1]) H. Meyer und Fr. Williams, Ueber acute Eisenwirkung. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 13, 1881.

[2]) Ferrocyankalium ist nur für Eisenoxyd ein Reagens. Ich bezweifle keinen Augenblick, dass im Organismus bei Lebzeiten, sowie auch in der Leiche ein Theil des in oxydischer Form eingespritzten Eisens als Oxydul vorhanden ist. Bei den zum mikroskopischen Untersuchen nöthigen Vorbereitungen geht offenbar aber die Hauptmenge dieses Oxyduls wieder in Oxyd über, so dass thatsächlich nur dieses in den gefärbten Schnitten gefunden wird.

III. Eigene Versuche.

1. Versuche mit intravenöser Eiseninjection an Warmblütern ohne vorhergegangene Gallengangsunterbindung.

Versuch I vom 14. X. 1892 10 h. Eine Katze von 1800 g wird aufgespannt und es wird ihr in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene, linke Vena jugul. langsam innerhalb 15 Minuten vermittelst einer Pravaz'schen Spritze eine Hornemann'sche Zuckereisenlösung, enthaltend 175 mg Fe, d. h. **97 mg Fe pro Kilo** injicirt. Das Thier bleibt zunächst ganz normal. Am 16. X. wird der Harn auf Eisen qualitativ untersucht; es ergiebt sich eine schwache Reaction mit Schwefelammon. Am 18. X. wird das Thier somnolent, es stellt sich Appetitlosigkeit ein. In den folgenden Tagen nimmt die Somnolenz und Appetitlosigkeit zu. Am 23. X. wird die Katze todt vorgefunden.

Bei der Section wird der Magen leer gefunden. Im Pylorustheil desselben sind einige braunschwarze Striche vorhanden, die sich mit Wasser nicht abwaschen lassen, ausserdem noch eine geringe Ulceration. Der Dünn- und Dickdarm zeigen keine Entzündung, dagegen zeigen sie einige schwarzgefärbte Partien (von 3—4 cm Länge), die sich mit Wasser nicht abwaschen lassen. Im Uebrigen nichts Abnormes.

Kleine Stücke der Organe (Leber, Milz, Niere, Knochenmark, Mesenterialdrüse, Halslymphdrüse, Pankreas, Haut und der Magen-Darmtractus) werden zu makroskopischer Betrachtung in kleine Gläschen mit Schwefelammoniumalkohol gethan. Nach mehrstündigem Stehen im $(NH_4)_2S$ bieten diese Präparate makroskopisch ein von den Controllpräparaten durchaus abweichendes Bild. Während die Leber, die Milz und das Knochenmark des Controllthiers sich nur dunkelgrün mit $(NH_4)_2S$ färben liessen, waren die des mit Eisen vergifteten geradezu tiefschwarz geworden. Ebenso verhielt es sich mit den Mesenterialdrüsen, dagegen waren die Halslymphdrüsen nur grün gefärbt. Was den Magen-Darmtractus betrifft, so färbten sich der Magen grün, ebenso der Processus vermiformis; dagegen wurden das Duodenum, der Dünn- und Dickdarm schwarzgrün, während beim Controllthier die Farbe unverändert blieb. Die Niere war nur schwach grün gefärbt. Haut und Pankreas blieben unverändert.

Zur mikroskopischen Betrachtung kamen dieselben Organe, ausser der Leber, der Milz und der Niere, da diese von Stender bereits genügend untersucht und beschrieben worden sind.

Magen. Die mikroskopische Betrachtung des Magens ergiebt keine characteristische Eisenreaction; hie und da in der Mucosa sind blaue Punkte und Körnchen zu finden.

Duodenum. Bei schwacher Vergrösserung ist eine kaum merkliche Blaufärbung des Zottenrandes zu constatiren. Die starke Vergrösserung ergiebt Folgendes: Die Blaufärbung betrifft ohne Zweifel die Zellen des Zottenepithels. Ausserdem sind noch im subepithelialen Gewebe mehrere lymphoide Zellen zu finden, die in ihrem Innern kleine blaugefärbte Körnchen tragen. Im Allgemeinen ist die Reaction nicht stark ausgefallen.

Oberer Dünndarm. Bei schwacher Vergrösserung erweisen sich die Spitzen der Zotten an ihrer Peripherie blau gefärbt. Einen genaueren Aufschluss ergiebt aber die starke Vergrösserung: die Hauptträger der Reaction sind die lymphoiden Zellen, die zerstreut und in ziemlich grosser Quantität im Innern der Zotten liegen. Der blaugefärbte Inhalt der lymphoiden Elemente ist meistentheils körnig. Ausserdem sind noch freiliegende, im subepithelialen Gewebe sich befindende, kleine blaue Körnchen zu constatiren. Auch mehrere Epithelzellen der Zotten enthalten blaugefärbte Elemente, die zum Theil in Form kleiner Körnchen, zum Theil aber in Form einer diffusen Färbung der Epithelzellen sich repräsentiren. Auch zwischen einzelnen Epithelzellen finden sich blaue, z. Th. körnige, z. Th. diffuse Partien, wodurch die Conturen der einzelnen Epithelzellen verwischt erscheinen, so dass dieselben selbst bei stärkster Vergrösserung nicht zu differenziren sind.

Unterer Dünndarm. Schon bei schwacher Vergrösserung fällt die sehr starke Reaction auf, welche sämmtliche Zotten betrifft, und längs dem Umfange

derselben von der Spitze bis zur Basis zu verfolgen ist. Mit noch grösserer Sicherheit, als am vorherbesprochenen Präparate lässt sich hier behaupten, dass die Reaction nicht nur die lymphoiden, sondern auch die epithelialen Elemente der Darmschleimhaut betrifft. Viele Zotten haben an der Stelle der gewöhnlichen Epitheldecke eine blaue Contur; auch die lymphoiden Zellen, welche Reaction aufweisen, sind so angeordnet, dass sie dicht unter dem Epithel sitzen, vielleicht sich auch zwischen die einzelnen Epithelzellen hineinschieben (wahrscheinlich in Ausscheidung begriffene Lymphzellen). Die drüsigen Elemente der Schleimhaut weisen keine merkliche Reaction auf. Vergl. hierzu Tafel II, Fig. 3.

Proc. vermiformis. Schwach ausgesprochene Reaction. Die im Längsschnitt getroffenen Drüsen sind von linienförmigen, blaugefärbten Partien umgrenzt, die in Querschnitt getroffenen von ringförmigen; es sitzt also die Reaction in dem zwischen den Drüsen sich befindenden Gewebe. An ganz vereinzelten Stellen scheinen auch die Epithelzellen blaue Körner zu tragen.

Oberer Dickdarm. Im Allgemeinen schwach ausgesprochene Reaction. Ausser dem von der Reaction betroffenen Zwischendrüsengewebe sind hier unzweifelhaft auch die drüsigen Elemente der Sitz der Reaction. Viele dieser Drüsenzellen weisen deutlich blaue Körner auf; an anderen Stellen wiederum finden sich solche körnchentragende Zellen im Lumen der Drüsen.

Unterer Dickdarm. Die Reaction ist sehr schwach ausgefallen. Die drüsigen Elemente sind frei von derselben. In der Tunica propria befinden sich in geringer Quantität zerstreute blaue Zellen und Körnchen.

Knochenmark. Schon mit schwacher Vergrösserung lassen sich durch das ganze Gesichtsfeld verstreute grössere und kleinere intensiv blaugefärbte Partien wahrnehmen. Die Riesenzellen sind von der Reaction nicht betroffen. Die Gefässe sind von blauem Hof umgeben. Bei starker Vergrösserung erweisen sich die blauen Partieen grösstentheils so stark tingirt, dass es nicht zu unterscheiden ist, ob sie aus mehreren Zellen bestehen oder selber je eine Zelle repräsentiren. Jedoch haben sie nicht die Conturen einer Zelle, und darum ist anzunehmen, dass es sich hier entweder um Haufen von blaugefärbten Zellen, welche durch den ganzen Schnitt verstreut sind, handele, oder aber es bleibt uns noch die Annahme, dass wir es hier mit zerfallenen Zellen zu thun haben, und dass die blaue Färbung auf das durch das Reagens sichtbar gewordene, von den Zerfallsproducten der Zellen herrührende Eisen zurückzuführen sei. Ausser diesen grossen, intensiv gefärbten Schollen sind noch einzelne blaue Körnchen, sowie mehrere alleinstehende Leukocyten, die die Reaction in sich beherbergen, zu sehen., Bei der Mehrzahl von diesen Leukocyten ist der Nucleus am stärksten tingirt. Die grösseren Gefässe, sowie auch die kleinsten Capillaren lassen keine Fe-Reaction unterscheiden.

Mesenterialdrüse. Dieselbe weist eine sehr massige Reaction auf. Die Lymphfollikel enthalten nur sehr wenig gefärbte Partien und können im Allgemeinen frei von der Reaction genannt werden. Die Markstränge sind ebenfalls schwach betroffen; hie und da sind dieselben von blaugefärbten lymphoiden Zellen durchsetzt. Dagegen sind Hauptträger der Reaction die Lymphsinus, in deren Maschen sich so zahlreiche intensiv dunkelblau gefärbte lymphoide Elemente finden, dass an einzelnen Stellen die Structur der Drüse geradezu plastisch hervortritt, da sich die intensiv und in toto gefärbten Lymphsinus von den ungefärbten Marksträngen und Trabekeln abheben. Die einzelnen lymphoiden Elemente sind durchweg von der Reaction betroffen, hauptsächlich sind es aber die Kerne, die am stärksten blau tingirt sind. Die Adventitia der Gefässe ist im Gegensatz zu der der Knochenmarksgefässe frei vom blauen Hof; ebenso sind auch die Kapsel und die Trabekel von der Reaction nicht betroffen.

Die zum Vergleich untersuchte, auf dieselbe Weise behandelte Mesenterialdrüse eines Controllthiers zeigte keine Spur von Blaufärbung.

Haut. Von der Haut ist nur sehr wenig zu sagen: die Berlinerblaureaction fehlt in derselben vollständig, und das mikroskopische Bild weicht in keiner Beziehung von dem Verhalten der Haut einer Controllkatze ab.

Pankreas. Das Pankreas bietet ebenfalls einen vollständig negativen Befund.

Versuch 2 vom 17. X. 1892. 11 h. Ein Hund von 3700 g erhält in die linke Vena jugul. 160 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung. Am Abend wird der Harn untersucht; auf Schwefelammoniumzusatz wird er dunkel. Am 18. X. erhält der noch ganz gesunde Hund in die rechte V. metatarsea 350 mg Fe. Am 19. X. ergiebt die Harnuntersuchung eine starke Eisenreaction. Der Hund ist noch wohl. Am 21. X. erhält er endlich noch 210 mg Fe, injicirt in die linke

V. metatarsea. Nach 2 Tagen, also am 13. X., wird der Harn untersucht; eine Eisenreaction ist nicht vorhanden. Der Hund ist nicht mehr so munter, wie bisher. Es erhielt also der Hund im Ganzen 720 mg Fe, d. h. ca. 194 mg pro Kilo. Am 23. X. um 10 h. 40 m. wird der Hund aufgespannt, darauf aus der Arteria carotis entblutet. Das Blut ist von normaler Farbe und Consistenz und nach dem Defibriniren verändert sich das Serum nicht bei Schwefelammoniumzusatz. Darauf folgt eine gründliche Durchspülung des ganzen Thieres auf die oben angegebene Weise, bis schliesslich eine nahezu farblose Flüssigkeit aus der Vena cava inf. abfliesst.

Section. Die Magenschleimhaut ist blass, im Pylorustheil sind einige Ekchymosen vorhanden. Darmschleimhaut ist normal. An der Nierenoberfläche mehrere Ekchymosen. Im Herzen eine geringe Suggillation.

Die Galle wird auf $(NH_4)_2S$-Zusatz nicht dunkler, sondern im Gegentheil etwas heller. An den Organen bringt das genannte Reagens folgende Farbenveränderungen hervor: Leber, Milz, Knochenmark und Mesenterialdrüsen werden tiefschwarz, Halslymphdrüsen grün, Niere schwarzgrün. An der Oberfläche schwarze Punkte, die auch am Durchschnitt der Rinde sichtbar sind. Pankreas und Haut unverändert, Magen im Cardialtheil grün, Pylorustheil schwarzgrün, Duodenum intensiv schwarzgrün, oberer Dünndarm grün, unterer Dünndarm dunkelgrün, Proc. vermit. dunkelgrün, Dickdarm hellgrün.

Der mikroskopische Befund fiel folgendermassen aus:

Magen. Im Cardialtheil desselben lassen sich weder bei schwacher, noch bei starker Vergrösserung irgend welche Veränderungen nachweisen. Im Pylorustheil dagegen sind schon bei schwacher Vergrösserung einzelne, im subepithelialen Bindegewebe dem Epithel entlang verlaufende, blaugefärbte, strichweise angeordnete Partien zu sehen. Ausserdem sind noch blaue Punkte im Bindegewebe verstreut. Die Musculatur ist frei von Eisenreaction. Bei starker Vergrösserung erweisen sich die blau gefärbten Partien als aus einzelnen lymphoiden Zellen bestehend, welche in ihrem Innern theils grössere, theils kleinere blaue Körnchen beherbergen. Die Zahl der auf diese Weise ausgezeichneten Stellen ist eine verhältnissmässig geringe. Im Epithel lassen sich keine derartigen Veränderungen nachweisen.

Duodenum. Bei der schwachen Vergrösserung sieht man die Conturen der Zotten blau gefärbt. Bei starker Vergrösserung ist ersichtlich, dass die Blaufärbung namentlich den Epithelbelag der Zotten betrifft. Ausserdem finden sich noch im Innern der Zotten, also in der Tunica propria, reichlich blaue Partikelchen tragende lymphoide Elemente.

Oberer Dünndarm. Weder bei schwacher, noch bei starker Vergrösserung ist eine Reaction nachweisbar.

Unterer Dünndarm. Schon bei schwacher Vergrösserung ist in den Zotten allenthalben eine deutliche Reaction sichtbar. Die blaugefärbten Stellen befinden sich dicht unterhalb der Epitheldecke der Zotte und wiederholen die Contur derselben. Bei starker Vergrösserung erweisen sich die lymphoiden Zellen des Zotteninneren als Träger der Reaction. An vielen Stellen nimmt die Blaufärbung einen ununterbrochenen länglichen Verlauf an; es macht den Eindruck, als ob dieser Verlauf dem Verlauf eines Lymphgefässes entsprechen würde. In den Follikeln sieht man neben manchen Zellen, welche ganz homogen blaugefärbt erscheinen, andere, in denen die Blaufärbung einen körnigen Character trägt.

Processus vermiformis. Zwischen den einzelnen in Quer- und Längsschnitt getroffenen Lieberkühn'schen Drüsen ist das Gewebe von blaugefärbten Leukocyten durchsetzt. Die specifisch-drüsigen Elemente zeigen nur ganz vereinzelte blaue Körnchen, deutlich ist aber die Reaction in den solitären Follikeln ausgesprochen.

Dickdarm. Ganz vereinzelt findet sich die Reaction in den Zellen der Lieberkühn'schen Drüsen; Hauptträger derselben ist jedoch das zwischen den Drüsen befindliche Gewebe. Im Allgemeinen ist die Reaction im Vergleich mit der im unteren Dünndarm eine ziemlich schwach ausgesprochene.

Knochenmark. Schon bei schwacher Vergrösserung fällt die äusserst intensive Eisenreaction auf, die bedeutend stärker ausgesprochen ist als im Knochenmark des Versuches 1. Auch hier ist das Eisen in grösseren und kleineren Schollen abgelagert; mehrere Markzellen beherbergen in sich das ohne Reagens braun erscheinende Eisen, welches aber z. Th. auch ausserhalb derselben zu constatiren ist. Auch hier sind die Riesenzellen vollständig frei von der Reaction; zu merken ist aber die grössere Eisenansammlung gerade um die Riesenzellen herum. Hierzu Tafel II, Fig. 4.

Mesenterialdrüse. Auch zu dem schon von der Mesenterialdrüse im Versuch 1 Gesagten ist nicht viel hinzuzufügen. Es sind wiederum die Lymphsinus der Hauptort der Reaction, viel weniger sind von derselben die Markstränge betroffen, fast frei von ihr sind wiederum die Lymphfollikel. Es ist auch in der Drüse, wie auch im Knochenmark, die Reaction bedeutend stärker ausgefallen, als beim Versuch 1. Siehe die Abbildung Fig. 2 auf Tafel I.

Halslymphdrüse. Die Eisenreaction ist ziemlich deutlich ausgesprochen. Auch hier sind die Hauptträger derselben die Lymphsinus, in deren Maschen mehrere blaugefärbte Leukocyten vorhanden sind. Im Vergleich mit der Mesenterialdrüse, ist die Eisenreaction in der Halslymphdrüse nur schwach angedeutet.

Haut und Pankreas bieten wiederum einen vollständig negativen Befund.

Es ist noch hinzuzufügen, dass das Knochenmark, die Mesenterial- und Halslymphdrüse eines normalen Hundes keine Reaction bei Behandlung derselben mittelst Ferrocyankalium und Salzsäure ergaben.

Ferner will ich hier nicht unerwähnt lassen, dass der Hund, der 194 mg Fe pro Kilo erhalten hatte, geringere Eisenreaction im Darm aufwies als die Katze im Versuch 1, die nur 97 mg pro Kilo erhalten hatte.

Versuch 3 vom 27. X. 1892. 10 h. Ein Hund von 10 Kilo erhält durch die linke Vena jugul. 350 mg Fe. Am 28. X. um 4 h. Nachmittags wird dem Hunde wiederum 350 mg Fe in die linke V. metatarsea injicirt. Im Ganzen also erhielt das Thier 700 mg Fe, oder **70 mg pro Kilo.** Der während der ersten 2 Tage gelassene Harn wird auf Eisen untersucht. Schwefelammonium ergiebt eine schwache Dunkelfärbung. Am 3. XI. um 10 h. Morgens wird der Hund aufgespannt, entblutet und darauf durchgespült, bis die ausströmende Flüssigkeit nahezu farblos ist und die Därme schneeweiss aussehen.

Section. An den Organen ist nichts Abnormes zu constatiren. Weder die Galle, noch der Harn, der aus der Harnblase gesammelt wurde, reagiren auf Schwefelammoniumzusatz. Das Blutserum wird durch Schwefelammonium etwas dunkler. Die mit diesem Reagens behandelten Organe ergaben folgende Farbenveränderungen: Leber, Milz und Knochenmark werden tiefschwarz, Mesenterialdrüsen schwarzgrün, Speicheldrüsen grün, Pankreas und Haut unverändert. Magen färbt sich an der Cardia grün, am Pylorus dunkelgrün mit schwarzen Punkten. Duodenum schwarzgrün; oberer Dünndarm dunkelgrün, mittlerer Dünndarm schwarzgrün, unterer Dünndarm dunkelgrün, Proc. vermif. schwarzgrün, oberer Dickdarm dunkelgrün, unterer Dickdarm dunkelgrün.

Der mikroskopische Befund fiel folgendermassen aus:

Magen. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt keine wesentliche Reaction.

Duodenum. Im Allgemeinen eine sehr schwach ausgesprochene Reaction in dem zwischen den Drüsen befindlichen Gewebe. Die Blaufärbung hat meistentheils einen gestreckten Verlauf. Im Epithel ist keine Reaction nachweisbar.

Dünndarm. Die Reaction ist nicht ausgesprochen. Am stärksten betroffen ist der mittlere Dünndarm, wo mehrere lymphoide Zellen als Träger der Reaction nachzuweisen sind. Die epithelialen Elemente sind frei von der Blaufärbung.

Processus vermiformis. Kaum angedeutete Reaction und zwar in der Tunica propria.

Dickdarm. Sehr schwache Blaufärbung. Nur einzelne Leukocyten sind als Träger der Berlinerblaureaction zu entdecken.

Mesenterialdrüse. Derselbe Befund wie in vorigen Versuchen, nur ist die Reaction nicht so intensiv ausgesprochen.

Pankreas, Haut und Speicheldrüse ergaben einen negativen Befund.

Die folgenden zwei Hunde wurden eigentlich zum Zweck der Gallengangsunterbindung operirt, da aber die Abbindung nicht gelungen ist, so gehören diese beiden Versuche in diesen Abschnitt.

Versuch 4 vom 5. XI. 1892. Ein Hund von 11500 g wird aufgespannt; nachdem er durch subcutane Injection von 0,02 Morph. muriat. narkotisirt war, Beginn der Operation. Es wird ein Bauchschnitt in der Mittellinie ca. 10 cm lang ausgeführt. Abbindung eines Stranges, der als Ductus choledochus angenommen wird. Darauf Schliessen der Wunde. Nach der Operation wird in die linke Vena

jugul. 700 mg Fe injicirt, also ca. **61 mg pro Kilo.** In der Nacht erbricht das Thier. Es ist sehr matt. Am 6. XI. um 3 h. 30 m. wird das Thier aufgespannt, aus der Art. carotis entblutet und in der angegebenen Weise durchgespült.

Section. An der Operationswunde keine bemerkenswerthe entzündliche Reaction. Grosses Netz hyperämisch. Bei der Betrachtung des Magen-Darmtractus stellt sich heraus, dass irrthümlicherweise nicht der Ductus choledochus, sondern das Anfangsstück des Duodenum abgebunden worden ist. Der Magen ist gefüllt; die Schleimhaut normal. Duodenum und Dünndarm sind mit stark gallig gefärbten halbflüssigen Massen gefüllt. Der obere Dünndarmtheil ist blass und zeigt keine Abnormitäten, der mittlere und untere dagegen sind hyperämisch und zeigen stellenweise grau verfärbte Partien. Ebenso verhält es sich mit dem Dickdarm. Der Harn zeigt eine ziemlich starke Eisenreaction, desgleichen auch das Blutserum; die Galle dagegen wird bei Schwefelammoniumzusatz heller. Mit demselben Reagens werden Leber, Milz und Knochenmark schwarz, die Niere grünschwarz, Mesenterialdrüsen grünschwarz, Speicheldrüsen grün, Pankreas und Haut bleiben unverändert. Im Magen werden Cardia- und Pylorustheil schwarzgrün, das Duodenum wird grün, oberer, mittlerer und unterer Dünndarm dunkelgrün, Processus vermif. dunkelgrün, Dickdarm grün.

Der mikroskopische Befund ergab Folgendes:

Magen. Reaction ist sehr spärlich: blau gefärbte lymphoide Zellen sind zerstreut im subepithelialen Bindegewebe.

Duodenum ergiebt einen negativen Befund.

Dünndarm in allen seinen Abschnitten ergiebt keine Reaction.

Proc. vermif. Nur an einer Stelle sind blaugefärbte Partien im Zwischendrüsengewebe zu sehen.

Dickdarm. Negativer Befund.

Knochenmark. Reaction ist stark ausgefallen; das Bild gleicht den schon im Versuch 1 und 2 beschriebenen.

Mesenterialdrüse. In dieser ist die Reaction sehr schwach angedeutet; nur wenige Lymphsinus sind von blaugefärbten Leukocyten gefüllt.

Speicheldrüse, Pankreas und Haut weisen keine Reaction auf.

Versuch 5 vom 10. XI. 1892. Ein Hund von 13300 g Gewicht wird aufgespannt und narkotisirt mittelst Injection von 0,02 Morph. mur. Darauf folgt die Operation, die in derselben Weise wie die vorige ausgeführt wird. Nach Anlegen der Nähte Injection in die linke Vena jugul. von 900 mg Fe, d. h. ca. **68 mg Fe pro Kilo.** Am 11. XI. starkes Erbrechen. Am 12. XI. Entblutung und Durchspülung.

Section. Auch in diesem Fall wurde nicht der Ductus choledochus, sondern diesmal das Ligam. hepato-duodenale abgebunden. Magen normal. Im unteren Theil des Dünndarms und im Dickdarm sind dunkelgefärbte Stellen zu sehen. Die Galle wird bei Schwefelammoniumzusatz heller; der Harn zeigt Spuren von Eisenreaction; das Blutserum zeigt ebenfalls Spuren von Eisenreaction. Mit demselben Reagens wird der Magen grün mit einzelnen dunkleren Partien, Duodenum schwarzgrün, oberer und mittlerer Dünndarm dunkelgrün, unterer Dünndarm grün, Proc. vermif. dunkelgrün, Dickdarm grün mit dunklen Streifen, Leber, Milz, Knochenmark und Mesenterialdrüsen schwarz; Speicheldrüsen, Pankreas und Haut unverändert.

Der mikroskopische Befund war folgender:

Magen negativ.

Duodenum. Reaction auf Fe ist kaum angedeutet und beschränkt sich auf wenige Leukocyten im Zwischendrüsengewebe.

Dünndarm. Abgesehen von einigen wenigen Stellen ist die Reaction negativ ausgefallen.

Dickdarm. Mehrere blaugefärbte Leukocyten, die in der Tunica propria zerstreut sind; ausserdem noch einzelne blaue Körnchen. Das Epithel ist vollständig frei von der Reaction.

Processus vermiformis. Auch mehrere blaugefärbte Leukocyten. Die solitären Follikel enthalten ebenfalls von der Reaction getroffene lymphoide Zellen.

Knochenmark. Starke Reaction.

Mesenterialdrüsen. Sehr schwache Reaction; nur wenige Lymphsinus enthalten blaugefärbte lymphoide Zellen.

Speicheldrüsen, Haut und Pankreas ergeben negativen Befund.

Die Deutung der Ergebnisse folgt weiter unten.

2. Versuche mit intravenöser Eiseninjection an Warmblütern nach vorhergegangener Abbindung des Ductus choledochus.

Versuch 1 vom 29. X. 1892. Ein Hund von 3600 g wird um 10 h. 30 m. aufgespannt, tracheotomirt und darauf curarisirt. Gleich darauf beginnt die künstliche Respiration. Es wird ein Bauchschnitt von 6 cm Länge in der Mittellinie ausgeführt; darauf Abbinden des Ductus choledochus dicht am Duodenum. Nach Vernähen der Wunde wird das Thier in einen Wärmekasten gebracht, wo ihm im Laufe von einer halben Stunde 350 mg Fe in die linke Vena jugularis eingeführt werden, d. h. ca. **97 mg Fe pro Kilo.** Um 5 h. 30 m. wird das Thier unter Fortsetzung der künstlichen Respiration entblutet aus der Aorta carotis. Darauf gründliche Durchspülung nach der schon oben beschriebenen Methode.

Section. Die Abbindung des Gallengangs ist richtig geschehen. Die Magenschleimhaut zeigt eine geringe Auflockerung. Stärker ist die Auflockerung und Wulstung der Schleimhaut im Dünndarm ausgesprochen; einige Partien sind von schwarzer Färbung. Der Darminhalt ist hier weiss; von Galle ist hier keine Spur vorhanden. Die Dickdarmwand weist auch einige schwärzlich verfärbte Partien auf. Die Galle mit Schwefelammonium behandelt verändert sich nicht in der Farbe. Das Blutserum dagegen wird intensiv dunkel bei Zusatz des Reagens. Die Leber wird damit schwarzgrün, Milz schwarz, Knochenmark schwarz, Mesenterialdrüsen schwarzgrün, Niere dunkelgrün, Speicheldrüse grün, Pankreas und Haut bleiben unverändert. Der Magen wird dunkelgrün, Duodenum dunkelgrün, Dünndarm grün, Processus vermiformis grün, Dickdarm hellgrün.

Der mikroskopische Befund ergab Folgendes:

Magen. Die Reaction ist zwar spärlich, aber doch vorhanden, und betrifft hauptsächlich die lymphoiden Zellen im subepithelialen Bindegewebe.

Duodenum. Die Reaction ist sehr schwach. An 2—3 Stellen sieht man blaugefärbte Leukocyten, deren Kern besonders stark tingirt ist.

Dünndarm. In demselben ist keine Reaction sichtbar.

Processus vermiformis. An 2—3 Stellen sind schon bei schwacher Vergrösserung intensiv blaugefärbte zusammenhängende Streifen, die durch ihre Verzweigungen sehr an injicirte Gefässe erinnern, sichtbar.

Dickdarm. Bei starker Vergrösserung sieht man an einigen Stellen im subepithelialen Bindegewebe einzelne blaue Leukocyten. Ausserdem sind noch mehrere lymphoide Zellen in den Follikeln vorhanden.

Knochenmark. Die Reaction ist ziemlich intensiv.

Mesenterialdrüse. Sehr schwache Reaction.

Haut. Negativer Befund.

Im nächstfolgenden Versuche handelt es sich zwar nicht um Abbindung des Gallenganges; wohl aber wurde der obere Dünndarm abgebunden und somit der Gallenausfluss in den übrigen Darmtheil verhindert. Es kann daher dieser Versuch in diesem Abschnitte mit erwähnt werden.

Versuch 2 vom 17. XI. 1892. Eine Katze von 2300 g wird um 11 h. aufgespannt und chloroformirt. Darauf wird ein Schnitt in der Nabelgegend vom Nabel nach oben ca. 6 cm lang ausgeführt. Ich beabsichtigte eine in der Nabelgegend vorhandene Hernie abzubinden und somit den Darm in 2 Theile zu theilen, aber es lag das ganze grosse Netz vor, so dass von dieser Stelle abgesehen und statt dessen das Anfangsstück des Dünndarms abgebunden wurde. Nach Verschluss der Bauchwunde erhält die Katze in die rechte Vena jugularis 280 mg Fe, d. h. ca. **122 mg Fe pro Kilo.** Um 4 h. erbricht die Katze und bald darauf stirbt sie.

Um 4 h. 30 m. wird die Leiche, so gut es geht, mit der Kochsalz-Rohrzuckerlösung durchgespült.

Section. Oberhalb der Unterbindungsstelle, also im Duodenum und Magen, ist eine Stauung zu constatiren. Unterhalb der Ligatur ist der Darm blass. Vom Cöcum an beginnen schwarze Streifen in der Schleimhaut aufzutreten. Die Galle wird bei Schwefelammoniumzusatz heller. Der Harn giebt damit eine ziemlich starke Reaction auf Eisen. Der Magen wird damit dunkelgrün, das Duodenum dunkelgrün, der Dünndarm intensiv dunkelgrün, Processus vermiformis grünschwarz, Dickdarm dunkelgrün, Leber und Milz tiefschwarz, Niere schwarz, Knochenmark schwarz, Mesenterialdrüse dunkelgrün, Haut unverändert.

Der mikroskopische Befund war folgender:

Magen. Negativer Befund.

Duodenum. Sehr schwache Reaction. Nur wenige blaugefärbte Leukocyten und Körnchen.

Dünndarm. Im Allgemeinen sehr schwache Reaction. In wenigen Zotten befinden sich hie und da zerstreute blaugefärbte Leukocyten und Körnchen.

Dickdarm. Auch nur wenige blaue Leukocyten.

Knochenmark. Reaction ist stark ausgesprochen.

Versuch 3 vom 16. XI. 1892. Ein Hund von 3600 kg wird um 4 h. Nachmittags aufgespannt und durch subcutane Injection von 0,02 Morph. mur. narkotisirt. Darauf ein Bauchschnitt ca. 10 cm lang in der Medianlinie ausgeführt; da aber zum Gallengang schwer zu gelangen war, so wurde der Schnitt noch quer durch den rechten Musculus rectus geführt und darauf der Ductus choledochus dicht am Duodenum abgebunden. Nach dem Vernähen der Wunde wurde dem Hunde in die rechte Vena jugularis 350 mg Fe injicirt, d. h. ca. **97 mg Fe pro Kilo.** In der Zeitperiode bis zum 25. XI. waren keine Störungen eingetreten. Am 25. XI. um 10 h. Morgens Entblutung und darauf eine gründliche Durchspülung der Unterleibsorgane.

Section. An der Operationsstelle keine Entzündung. Die Abbindung des Ductus choledochus ist gelungen. Der Darminhalt ist blass, ohne Spur von Galle. Die Galle bleibt bei Schwefelammoniumzusatz unverändert, ebenso der Harn. Der Magen wird mit dem Reagens schwach grün, Duodenum intensiv dunkelgrün, Dünndarm grün mit dunklen Streifen, Processus vermiformis grün, Dickdarm grün mit dunklen Streifen, Leber, Milz und Knochenmark schwarz, Mesenterialdrüsen schwarz, Halslymphdrüsen grün, Haut unverändert.

Der mikroskopische Befund war folgender:

Magen. Negativer Befund.

Duodenum. Mehrere im subepithelialen Bindegewebe verstreute blaugefärbte Leukocyten; ausserdem noch isolirte blaue Körnchen.

Oberer Dünndarm. Die Reaction ist nicht ausgesprochen, dennoch aber sind an mehreren Stellen der Tunica propria blaugefärbte Leukocyten zu sehen.

Mittlerer Dünndarm. Es ist keine merkliche Reaction zu constatiren.

Unterer Dünndarm. Hier ist die Reaction nicht stark ausgesprochen; die Träger der Reaction sind ebenfalls die Leukocyten, deren Kerne besonders stark tingirt sind.

Processus vermiformis. Im Zwischendrüsengewebe sind ziemlich viele blaugefärbte Leukocyten nachzuweisen. Auch in den solitären Follikeln sind mehrere eisenbeladene lymphoide Zellen zu sehen.

Dickdarm. Hier ist die Reaction kaum angedeutet und betrifft ebenfalls die lymphoiden Elemente.

Knochenmark. Die Reaction ist sehr stark ausgefallen, analog dem Versuch 2 im vorigen Kapitel.

Mesenterialdrüsen. Auch hier ist die Berlinerblaureaction stark ausgesprochen.

Halslymphdrüse. Dieselbe ist ziemlich eisenhaltig. In mehreren Lymphsinus befinden sich blaugefärbte lymphoide Elemente.

Versuch 4 vom 26. XI. 1892. Einem Hund von 2800 g wird um 11 h. Morgens in derselben Weise, wie den früher angeführten, der Ductus choledochus

abgebunden und darauf in die linke Vena jugularis 210 mg Fe, also **75 mg Fe pro Kilo** injicirt. Um 3 h. 15 m. erfolgt der Tod des Hundes.

Section. Der Gallengang war richtig abgebunden. Ein Stück Duodenum zur makro- und mikrochemischen Untersuchung herausgeschnitten, nimmt, mit Schwefelammonium behandelt, bald eine grüne Farbe an; ausserdem bilden sich darauf noch mehrere schwarze Streifen, die vom grünen Grundton sich deutlich abheben.

Der mikroskopische Befund war folgender:

Duodenum. Bei schwacher Vergrösserung sieht man intensiv dunkelblau gefärbte Linien und Punkte. Die Anordnung und Verzweigung der blauen Linien erinnern sehr an injicirte Gefässe. Es handelte sich eben um massenhaftes, durch unsere Reaction aus dem Blute ausgefälltes Eisen.

Auch hier bringe ich die Deutung der Ergebnisse später.

3. Versuche mit subcutaner Eiseninjection an Fröschen nach vorhergegangener Abbindung des Gallenganges.

Da es mir an Warmblütern mangelte, da ausserdem analoge Versuche an Kaltblütern sehr wünschenswerth waren, so entschloss ich mich, die Experimente an Fröschen, bei denen die Abbindung des Ductus choledochus viel leichter und sicherer ausgeführt werden kann, fortzusetzen.

Was die Operation selbst betrifft, so wurde sie folgendermassen ausgeführt. Es wurden ausschliesslich Männchen von etwa 40 g Gewicht gebraucht, weil beim Weibchen die vorliegenden Ovarien und Oviducte bei der Operation störten. Die Thiere wurden aufgespannt, die Bauchhaut in der Lebergegend mit einer Pincette gefasst und mit einer Scheere angeschnitten; dann Anschneiden des rechten Musculus rectus in der Längsrichtung in einiger Entfernung von der Mittellinie, um ein Anschneiden und eine Blutung aus der Vena mediana zu vermeiden. Darauf wird aus der Bauchwunde entweder die Gallenblase oder ein Leberlappen herausgepresst. Im zweiten Fall verlängerte ich gewöhnlich den Schnitt, um die Gallenblase herausbefördern zu können; dann wurde die Gallenblase mit einer Pincette gefasst und so stark angezogen, dass man die Verbindung des Ductus cysticus mit dem D. hepaticus zum D. choledochus zu sehen bekam. Der letztere wurde darauf abgebunden und die Wunde vernäht. Nach der Operation wurde den Fröschen 14 mg Fe pro Thier in den Rückenlymphsack eingespritzt. Im Ganzen wurden auf diese Weise 19 Versuche angestellt; von diesen wurden 14 Frösche zum Zweck der makrochemischen Untersuchung nach 3 bis 4 Tagen zum Theil durch Chloroform getödtet, zum Theil entblutet und durchgespült. Die fünf übrigen Frösche kamen zur mikroskopischen Untersuchung. Die Durchspülung geschah folgendermassen: der Frosch wurde zu diesem Zweck curaresirt und in das eröffnete Herz von der Spitze aus nach dem Aortenbulbus hin eine Glascanüle eingeführt, an die sich ein Kautschukrohr, verbunden mit einem Trichtergefäss, anschloss. Darauf wurde die Vena mediana angeschnitten und während der Entblutung die Spülflüssigkeit (Kochsalz-Rohrzuckerlösung) langsam unter mässigem Druck hineingelassen, bis die aus der Vena mediana ausfliessende Menge nahezu farblos wurde. Der herauspräparirte Magen-Darmkanal wurde aufgeschnitten

und in Reagensgläschen mit Schwefelammonium gethan. Zum Vergleich wurde gewöhnlich ein Magen-Darmcanal von mit Eisen vergifteten Fröschen, bei denen aber der Gallengang nicht abgebunden war, herangezogen.

Die makrochemische Untersuchung ergab Folgendes:

1. Schon bei ganz normalen Fröschen ohne Eiseneinspritzung wird das Duodenalstück schwarz gefärbt, während der ganze übrige Magen-Darmcanal unverändert in der Färbung bleibt.

Um zu sehen, wie es sich mit Fröschen, bei denen der Gallengang wohl abgebunden, denen aber kein Eisen zugeführt wurde, verhielt, habe ich zwei Fröschen den Gallengang abgebunden, nach 24 Stunden dieselben getödtet und ihren Magen-Darmtractus in Schwefelammonium gethan. Nach kurzer Zeit schwärzte sich auch bei diesen das Duodenum, während der übrige Theil unverändert blieb.

2. Von den 14 Froschversuchen mit Gallengangunterbindung und nachheriger Eiseninjection ist nur bei zweien die Reaction schwach ausgefallen; bei allen übrigen fiel sie aufs Deutlichste aus. Es bestand kein wesentlicher Unterschied in der dunkel- bis schwarzgrünen Färbung der Därme in den angeführten Froschversuchen von denen derjenigen, denen Eisen ohne vorhergangene Abbindung des Gallenganges applicirt worden war. Bei den meisten war auch der Magen dunkelgrün gefärbt, am intensivsten jedoch fiel die Reaction beständig im Duodenum aus.

Dass in zwei Versuchen die Reaction nur schwach ausgefallen war, glaube ich dem Umstand zuschreiben zu dürfen, dass gerade bei diesen ein grösserer Theil des injicirten Eisens zur Einstichöffnung wieder herausfloss.

Die mikroskopische Untersuchung ergab Folgendes:

Zur mikroskopischen Untersuchung kamen, wie oben erwähnt, fünf Frösche, von denen nur bei einem die Reaction sehr schwach ausfiel, höchstwahrscheinlich auch aus demselben Grunde, wie bei den zwei obengenannten zur makroskopischen Betrachtung gebrauchten Fröschen. Zwei Frösche wurden 4 Tage nach der Eiseninjection entblutet und durchgespült, die übrigen drei wurden todt nach 2, 3 und 4 Tagen vorgefunden. Um Wiederholungen zu vermeiden, beschreibe ich im Folgenden die mikroskopischen Präparate eines Frosches, der 4 Tage nach der Eiseninjection getödtet wurde. Alles von diesem Gesagte bezieht sich, wenn auch in verschieden starkem Masse, auf die übrigen Froschversuche.

Magen. Die Reaction ist nicht sehr stark ausgefallen, doch sieht man deutlich grössere Haufen von blaugefärbten Leukocyten, sowie auch vereinzelte Reaction tragende lymphoide Zellen; auch freie blaue Körnchen sind sichtbar. Diese blaugefärbte Partien liegen im subepithelialen Gewebe; das Epithel selbst ist von der Reaction nicht betroffen.

Duodenum. Schon bei schwacher Vergrösserung fällt die sehr stark ausgesprochene Berlinerblaureaction auf. Es ist hier nämlich das Epithel fast sämmtlicher Zotten durch intensiv blaue Linien gestrichelt, ausserdem sind noch die Epithelzellen von einander durch blaue Punkte und Striche geschieden. Im subepithelialen Gewebe sind mehrere grössere und kleinere Haufen von intensiv blauen Körnchen zu sehen. Auch isolirte blaugefärbte lymphoide Zellen mit intensiv blau tingirtem Kern sind sichtbar.

Das zum Vergleich herangezogene Duodenum eines Frosches ergab nur Spuren von Reaction. Es sei hier bemerkt, dass im übrigen Darm eines normalen Frosches die Reaction gar nicht vorhanden war.

Oberer Darm. Die Reaction ist hier bei Weitem nicht so stark ausgesprochen wie im Duodenum, ist dennoch aber sehr deutlich. Das Zottenepithel ist hier von der Blaufärbung fast gar nicht betroffen, dagegen aber mehrere lymphoide Zellen, die im subepithelialen Gewebe verstreut liegen; auch freie kleinere blaue Körnchen, die vereinzelt und in Haufen liegen, sind zu sehen.

Mittlerer Darm. Von diesem kann dasselbe wie vom vorigen gesagt werden.

Unterer Darm. Die Reaction ist in diesem stärker und deutlicher ausgesprochen als in beiden vorigen. Der Hauptort der Reaction ist die Grenze des Epithels gegen die Membrana propria, wo mehrere Reaction tragende Leukocyten und freie blaue Körnchen deutlich zu sehen sind.

4. Deutung der Ergebnisse.

Es ist jetzt meine Aufgabe, aus den von mir gewonnenen und oben beschriebenen Befunden Schlüsse zu ziehen in Bezug auf die Wege und die Art der Eisenausscheidung, resp. Ablagerung im thierischen Organismus nach subcutaner und intravenöser Application des Metalles.

a) Knochenmark.

Während nach den Untersuchungen von Glaevecke das Knochenmark durch künstliche Eisenzufuhr nicht beeinflusst wird, muss ich auf Grund meiner Versuche gerade das Gegentheil behaupten. In den Knochenmarkspräparaten aller meiner Versuchsthiere (Warmblüter) ist die Eisenreaction analog den im hiesigen Pharmak. Institut im Jahre 1886 gewonnenen Befunden von Krysiński für Silber sehr intensiv und deutlich ausgefallen, obgleich die von der Eiseninjection bis zum Tode der Thiere verflossene Zeit eine sehr verschieden lange war. Die Einzelheiten der Ablagerung sind kurz zusammengefasst folgende: massenhaft grosse intensiv blaue Schollen, die durch das ganze Gesichtsfeld zerstreut und so tingirt sind, dass man schwer entscheiden kann, ob sie innerhalb einer Zelle sich befinden oder frei im Gewebe liegen; viele Leukocyten, die durchweg blau gefärbt sind mit besonders stark tingirtem Kern; hier und da blaue Körnchen in grösseren und kleineren Haufen, ein diffuser blauer Hof um die Gefässe; Riesenzellen frei von der Reaction; das ist das Bild sämmtlicher Knochenmarkspräparate meiner Versuchsthiere in etwas stärkerem oder schwächerem Grade. Vergl. die Abbildung Nr. 4 auf Tafel II.

Ich glaube diese oben angeführten Verhältnisse folgendermassen deuten zu können: Das ins Blut gespritzte Eisen gelangt ins Knochenmark sowie auch in andere Organe. Da aber im Knochenmark die Blutcirculation nur äusserst langsam vor sich geht, und da die Capillargefässe keine eigenen Wandungen besitzen, so wird hier das Eisen in grösseren oder kleineren Mengen zum Theil in den Markzellen, zum Theil zwischen denselben stecken bleiben. Darauf beginnen die Leukocyten ihre Thätigkeit: sie beladen sich mit dem zugeführten Eisen und verlassen das Knochenmark auf mir unbekannten Wegen. Es wäre allerdings möglich, dass hierbei die Lymphscheiden der Knochenmarksgefässe eine grosse Rolle spielen. Ich möchte bloss daran erinnern, dass in sämmtlichen Bildern des Knochenmarks, die zur mikroskopischen Untersuchung kamen, die Gefässe einen blauen Hof besitzen. Es wäre sehr gut denkbar, dass diese Blaufärbung auf einer Leukocytenanhäufung in den Lymphscheiden der Adventitia beruht. Wie dem auch sei, es gelangen schliesslich die Leukocyten ins Blut und auf diesem Wege werden sie allmählich zum Darm hin transportirt.

Wie ich oben erwähnt habe, waren die Riesenzellen in sämmtlichen Knochenmarkspräparaten durchweg frei von der Eisenreaction.

Diesen Umstand zu erklären, ist zur Zeit noch unmöglich, da man über die Function dieser Riesenzellen selbst noch im Unklaren ist.

Es fragt sich jetzt nur noch, ob nicht auch im Knochenmark bei normalen Verhältnissen oder bei irgend welchen pathologischen Processen gelegentlich eine durch die gewöhnlichen Reagentien nachweisbare Eisenablagerung zu Stande kommt?

Was das normale Knochenmark betrifft, so konnte ich aus den von mir untersuchten Knochenmarkspräparaten normaler Thiere jedenfalls keinen positiven Schluss auf normale Siderose desselben ziehen; aber es wäre gewagt, auf Grund der wenigen mir zu Gebote stehenden Präparate eine solche Behauptung aufzustellen, um so mehr, als für die Milz eine solche Ablagerung von Wicklein [1]) nachgewiesen ist. Es wäre jedenfalls wünschenswerth, sich eingehender mit dieser Frage zu beschäftigen und Versuche in grösserem Umfange anzustellen.

Ueber die Eisenablagerung dagegen in pathologischen Fällen existiren zahlreiche Untersuchungen von Quincke [2]) und Peters [3]). Der Letztere untersuchte nämlich das Material von 77 Sectionen auf Eisenablagerung und fand Folgendes:

1. 17mal an keinem der Organe Fe-Reaction.
2. 27mal Fe-Reaction in Knochenmark und Milz.
3. 33mal Fe-Reaction in Knochenmark, Milz und Leber.

Er fand die „Siderosis" der Milz und des Knochenmarks sowohl bei Menschen, die an Marasmus gestorben waren, als bei Individuen jeden Alters, die im Verlauf einer chronischen Krankheit auch ohne Marasmus zu Grunde gegangen waren. Die Ursache der „Siderosis" ist nach Quincke entweder im gesteigerten Untergang rother Blutkörperchen, oder in der verlangsamten Bildung der neuen rothen Blutkörperchen zu suchen.

Wenn wir diese Befunde zusammenhalten mit dem, was für das Eisen bei intravenöser Eisenzufuhr festgestellt worden ist, so drängt sich nun unwillkürlich der Gedanke auf, dass das künstlich zugeführte Eisen sich überall da ablagert, wo auch unter pathologischen Verhältnissen, ja vielleicht auch unter gewissen normalen Verhältnissen eine Ablagerung von Eisen in leicht nachweisbarer Form stattfinden kann.

b) Magen-Darmtractus.

Wenn wir uns die Ansichten verschiedener Autoren über die Ausscheidungswege des Eisens in Erinnerung rufen, so sind es namentlich Kunkel und Zaleski, die die Galle als Hauptausscheidungsweg für dasselbe betrachten. Ich glaube durch meine Versuche diese Meinung vollständig widerlegt zu haben. Zunächst ist die qualitative

---

[1]) E. Wicklein, Experimenteller Beitrag zur Lehre vom Milzpigment. Inaug.-Diss. Dorpat 1889. Virchow's Archiv Bd. **124**, 1891.

[2]) H. Quincke, Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. **33**, 1883.

[3]) G. Peters, Beobachtungen über Eisenablagerung in den Organen bei verschiedenen Krankheiten. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. **32**, 1883.

chemische Untersuchung der Galle auf Eisen, die ja bei fast allen meinen Versuchsthieren (Warmblütern) vorgenommen wurde, jedesmal negativ ausgefallen. Ferner ist aus der makro- und besonders mikroskopischen Untersuchung des Magen-Darmtractus meiner ersten zwei Versuchsthiere aus dem Kapitel III, 1, sowie auch sämmtlicher Froschversuche auf eine unzweifelhafte Eisenausscheidung durch die Darmwand zu schliessen. Wie ich schon im literarischen Theil bemerkt habe, existirt aber noch eine Meinung, vertreten von Lussana, der einen intermediären Kreislauf für das Eisen annimmt, d. h. Aufnahme durch den Darm, Ausscheidung durch die Galle, wiederum Aufnahme durch den Darm u. s. w. Schon auf Grund des besprochenen negativen Resultates der qualitativen chemischen Untersuchung der Galle auf Eisen könnte man diese Meinung zurückweisen. Noch mehr aber verliert diese Ansicht an Haltbarkeit, wenn wir die von mir angestellten Versuche mit Abbindung des Ductus choledochus einer näheren Betrachtung unterziehen. Dabei möchte ich die Darmpräparate nur solcher Versuchsthiere mit einander vergleichen, bei denen die Verhältnisse ungefähr gleiche waren. Es kommt hierbei darauf an, dass die injicirte Eisenmenge eine ungefähr gleich grosse ist, dass die Thiere nach der Injection eine ungefähr gleich lange Zeit am Leben blieben und, was wichtig ist, wie ich später auseinandersetzen werde, ob die Thiere entblutet oder nicht entblutet waren. Unter ziemlich gleichen Bedingungen stehen namentlich zwei Thiere, nämlich Versuch 3 aus dem Kap. III, 1 und Versuch 3 aus dem Kap. III, 2. Bei Betrachtung der entsprechenden Präparate dieser Thiere fällt die, wenn auch nicht stark ausgesprochene, doch in ziemlich gleicher Intensität vorhandene Eisenreaction in der Darmwand der beiden auf. Kaum scheint es mir nöthig, dass ich noch auf die Darmpräparate der Froschversuche mit abgebundenem Gallengang hinweise, wo die Eisenreaction in fast sämmtlichen Fällen eine sehr starke war, und die sich durch nichts von denen ohne Abbindung des Gallenganges unterscheiden. Nach allem Obigen scheint mir die Lussana'sche Ansicht vollständig widerlegt zu sein. Dass auch die Magenwand in einigen Fällen die Eisenreaction aufwies, spricht auch natürlich gegen die oben genannte Ansicht.

Ich möchte jetzt auf die Einzelheiten der Eisenausscheidung durch die Darmwand näher eingehen. An dem Duodenalpräparat von Versuch 4, Kap. III, 2, wo das Thier vier Stunden nach Abbindung des Ductus choledochus und Eiseninjection starb, und wo deswegen die Entblutung ausblieb, sind unzweifelhaft die grösseren Blutgefässe mit blauen Massen gefüllt. Es erhellt daraus, dass die Ausscheidung des Eisens durch die Darmwand schon in den ersten Stunden nach der Injection beginnt, wo das Eisen zum Theil noch frei im Blute circulirt. Nur zu dieser Zeit findet auch eine Ausscheidung durch die Niere in locker gebundener Form statt. Wie lange diese directe, der Vermittelung durch Leukocyten nicht bedürfende Ausscheidung durch den Darm dauert, konnte ich aus meinen Versuchen nicht feststellen, ich glaube aber, dass dieselbe ebenso, wie es mit der Niere sich verhält, nur auf wenige Stunden sich erstreckt.

Was geschieht nun weiter? Aus dem Vergleiche der Darmpräparate von Versuch 1 und Versuch 2 aus dem Kap. III, 1 habe

ich den Eindruck gewonnen, dass nicht nur die Lymphgefässe, wie Samojloff zum Schluss seiner Arbeit vermuthet, sondern vielmehr die Blutgefässe der Weg sind, auf dem die allmählige Eisenausscheidung aus der Darmwand zu Stande kommt. Es ist nämlich in den Darmpräparaten von Versuch 2, also vom Hunde, der 194 mg Fe pro Kilo erhalten hatte, die Berlinerblau-Reaction viel schwächer ausgefallen, als in den entsprechenden Präparaten von Versuch 1, d. h. der Katze, die ja nur 97 mg Fe pro Kilo erhielt. Es bestand aber zwischen diesen beiden Versuchen eben der Unterschied, dass die Katze nicht entblutet und durchgespült worden war, während dieses bei dem Hunde wohl der Fall war. Diese Thatsache zusammengehalten mit der, wie ich nochmals hervorhebe, viel schwächeren Reaction beim Hunde, legt mir eben die Vermuthung nahe, dass das Eisen auf dem Wege des Blutgefässsystems ausgeschieden wird; es wird also durch die Entblutung und Durchspülung ein grosser Theil des Metalles weggespült. Ein Theil des Eisens aber wird meiner Meinung nach in der Darmzotte aufgehalten und auf dem Wege des Lymphgefässsystems zurück in den Organismus gebracht. Auf diese Weise lässt sich die, wenn auch schwach ausgesprochene, so doch vorhandene Reaction in der Darmwand derjenigen Versuchsthiere erklären, die entblutet und durchgespült wurden. Für die oben ausgesprochene Meinung spricht noch die colossale Ansammlung von eisenhaltigen Leukocyten in den Mesenterialdrüsen, und zwar in den Lymphsinus derselben, wohin das Eisen nur aus der Darmwand auf dem Wege des Lymphgefässsystems gelangen konnte.

Auf Grundlage des oben Auseinandergesetzten glaube ich das folgende Schema für den „Eisenkreislauf“ aufstellen zu können: das Eisen, welches eingespritzt wird, wird auf dem Wege des Blutgefässsystems zum Theil sofort ausgeschieden, und zwar durch die Niere und die Darmwand; der weitaus grössere Theil wird aber schon in den ersten Stunden nach der Injection in der Leber und der Milz, wie Stender nachgewiesen, und im Knochenmark, wie aus meinen Versuchen erhellt, deponirt. Darauf wird das Eisen mittelst der Leukocyten aus diesen Ablagerungsstätten allmählig zum Darm hin abgeführt, und zwar ist der wahrscheinlichste Gang der, dass die Leukocyten auf dem Wege der die Gefässe begleitenden Lymphscheiden die Organe verlassen, um von dort in den Blutkreislauf zu gelangen. Auf diesem Wege gelangen sie nun in die Darmwand, aus der vielleicht sie selbst oder die von ihnen befreiten Eisenkörnchen zum grösseren Theil ausgeschieden werden; zum kleineren Theil wird aber das Eisen in der Darmwand aufgehalten und mit dem Lymphstrom zurück zum grossen Kreislauf gebracht. Dass die Ausscheidung auf diese Weise über einen längeren Zeitraum sich ausdehnen kann, ist selbstverständlich. Es stimmt auch diese lang andauernde Ausscheidungszeit mit der Angabe von Gottlieb, dass man in der Darmwand noch 19 Tage nach der Injection eine gesteigerte Eisenmenge nachweisen kann, vollkommen überein.

Was die übrigen in der Einleitung erwähnten Ausscheidungsorgane, wie Pankreas, Haut und Speicheldrüse betrifft, so geht aus den von mir angestellten Versuchen hervor, dass durch dieselben wohl gar keine Ausscheidung des eingespritzten Fe zu Stande kommt. In dieser Beziehung stimmen die von mir gewonnenen Resultate mit denen von Glaevecke überein.

c) Lymphdrüsen.

Mesenterialdrüsen. In dem oben über die Art der Eisenausscheidung durch die Darmwand Gesagten ist die Rolle der Mesenterialdrüsen schon erwähnt worden: es wird von ihnen ein Theil des Eisens, und zwar der, der aus der Darmwand auf dem Wege der Lymphe in den Organismus zurückgebracht wird, eine längere Zeit zurückgehalten. Da nun der Ausscheidungsprocess nur äusserst langsam vor sich geht, so muss eine gewisse Zeit nach der Eiseninjection verlaufen, bis eine grössere Eisenanhäufung in den Mesenterialdrüsen zu Stande kommt. Es ist deshalb verständlich, warum eine so starke Anhäufung nur in den Mesenterialdrüsen derjenigen Versuchsthiere vorhanden war, die noch längere Zeit nach der Eiseninjection lebten.

Halslymphdrüsen. Wie aus den zwei zur mikroskopischen Betrachtung gekommenen Präparaten der Halslymphdrüsen ersichtlich, ist in denselben die Eisenreaction, wenn auch nicht stark, doch ziemlich deutlich ausgesprochen. Es handelt sich in beiden Fällen um Thiere, die erst längere Zeit nach der Eiseninjection zur Section kamen, die ausserdem noch entblutet und durchgespült wurden. Wie man nun die Fe-Ansammlung in einigen Lymphsinus der genannten Drüsen deuten soll, ist mir nicht recht klar; vielleicht wird das eingespritzte Eisen in den ersten Stunden nach der Injection, wo es noch frei im Blute circulirt, zum Theil auch in verschiedenen Geweben des thierischen Körpers auf rein chemischem Wege unlöslich oder schwer löslich und wird erst allmählig durch die Lymphgefässe von dort aufgesogen und zu den Lymphdrüsen gebracht, wo es zum Theil zurückgehalten wird, um dann ins Blut zu gelangen. Es ist aber auch möglich, dass das Eisen in den ersten Stunden nach der Injection zum Theil aus dem Blute direct in die Lymphe transsudirt wird und den weiteren Gang in der oben beschriebenen Weise macht.

5. Versuche mit innerlicher Darreichung von Hämogallol, Hämol und Zinkhämol.

Auf die nähere Beschreibung der chemischen Eigenschaften dieser von Prof. Kobert [1]) dargestellten organischen Eisenpräparate verzichte ich, da soeben von meinem Collegen E. Grahe eine Arbeit erscheint, in der die chemische Natur und Eigenschaften eines dem Hämol nahestehenden Körpers auseinandergesetzt wird. Ich begnüge mich damit, nur das Wesentlichste hier anzuführen.

[1]) R. Kobert, Ueber resorbirbare Eisenpräparate. St. Petersburger med. Wochenschr. 1891, Nr. 49.

ich den Eindruck gewonnen, dass nicht nur die Lymphgefässe, wie Samojloff zum Schluss seiner Arbeit vermuthet, sondern vielmehr die Blutgefässe der Weg sind, auf dem die allmählige Eisenausscheidung aus der Darmwand zu Stande kommt. Es ist nämlich in den Darmpräparaten von Versuch 2, also vom Hunde, der 194 mg Fe pro Kilo erhalten hatte, die Berlinerblau-Reaction viel schwächer ausgefallen, als in den entsprechenden Präparaten von Versuch 1, d. h. der Katze, die ja nur 97 mg Fe pro Kilo erhielt. Es bestand aber zwischen diesen beiden Versuchen eben der Unterschied, dass die Katze nicht entblutet und durchgespült worden war, während dieses bei dem Hunde wohl der Fall war. Diese Thatsache zusammengehalten mit der, wie ich nochmals hervorhebe, viel schwächeren Reaction beim Hunde, legt mir eben die Vermuthung nahe, dass das Eisen auf dem Wege des Blutgefässsystems ausgeschieden wird; es wird also durch die Entblutung und Durchspülung ein grosser Theil des Metalles weggespült. Ein Theil des Eisens aber wird meiner Meinung nach in der Darmzotte aufgehalten und auf dem Wege des Lymphgefässsystems zurück in den Organismus gebracht. Auf diese Weise lässt sich die, wenn auch schwach ausgesprochene, so doch vorhandene Reaction in der Darmwand derjenigen Versuchsthiere erklären, die entblutet und durchgespült wurden. Für die oben ausgesprochene Meinung spricht noch die colossale Ansammlung von eisenhaltigen Leukocyten in den Mesenterialdrüsen, und zwar in den Lymphsinus derselben, wohin das Eisen nur aus der Darmwand auf dem Wege des Lymphgefässsystems gelangen konnte.

Auf Grundlage des oben Auseinandergesetzten glaube ich das folgende Schema für den „Eisenkreislauf“ aufstellen zu können: das Eisen, welches eingespritzt wird, wird auf dem Wege des Blutgefässsystems zum Theil sofort ausgeschieden, und zwar durch die Niere und die Darmwand; der weitaus grössere Theil wird aber schon in den ersten Stunden nach der Injection in der Leber und der Milz, wie Stender nachgewiesen, und im Knochenmark, wie aus meinen Versuchen erhellt, deponirt. Darauf wird das Eisen mittelst der Leukocyten aus diesen Ablagerungsstätten allmählig zum Darm hin abgeführt, und zwar ist der wahrscheinlichste Gang der, dass die Leukocyten auf dem Wege der die Gefässe begleitenden Lymphscheiden die Organe verlassen, um von dort in den Blutkreislauf zu gelangen. Auf diesem Wege gelangen sie nun in die Darmwand, aus der vielleicht sie selbst oder die von ihnen befreiten Eisenkörnchen zum grösseren Theil ausgeschieden werden; zum kleineren Theil wird aber das Eisen in der Darmwand aufgehalten und mit dem Lymphstrom zurück zum grossen Kreislauf gebracht. Dass die Ausscheidung auf diese Weise über einen längeren Zeitraum sich ausdehnen kann, ist selbstverständlich. Es stimmt auch diese lang andauernde Ausscheidungszeit mit der Angabe von Gottlieb, dass man in der Darmwand noch 19 Tage nach der Injection eine gesteigerte Eisenmenge nachweisen kann, vollkommen überein.

Was die übrigen in der Einleitung erwähnten Ausscheidungsorgane, wie Pankreas, Haut und Speicheldrüse betrifft, so geht aus den von mir angestellten Versuchen hervor, dass durch dieselben wohl gar keine Ausscheidung des eingespritzten Fe zu Stande kommt. In dieser Beziehung stimmen die von mir gewonnenen Resultate mit denen von Glaevecke überein.

c) Lymphdrüsen.

Mesenterialdrüsen. In dem oben über die Art der Eisenausscheidung durch die Darmwand Gesagten ist die Rolle der Mesenterialdrüsen schon erwähnt worden: es wird von ihnen ein Theil des Eisens, und zwar der, der aus der Darmwand auf dem Wege der Lymphe in den Organismus zurückgebracht wird, eine längere Zeit zurückgehalten. Da nun der Ausscheidungsprocess nur äusserst langsam vor sich geht, so muss eine gewisse Zeit nach der Eiseninjection verlaufen, bis eine grössere Eisenanhäufung in den Mesenterialdrüsen zu Stande kommt. Es ist deshalb verständlich, warum eine so starke Anhäufung nur in den Mesenterialdrüsen derjenigen Versuchsthiere vorhanden war, die noch längere Zeit nach der Eiseninjection lebten.

Halslymphdrüsen. Wie aus den zwei zur mikroskopischen Betrachtung gekommenen Präparaten der Halslymphdrüsen ersichtlich, ist in denselben die Eisenreaction, wenn auch nicht stark, doch ziemlich deutlich ausgesprochen. Es handelt sich in beiden Fällen um Thiere, die erst längere Zeit nach der Eiseninjection zur Section kamen, die ausserdem noch entblutet und durchgespült wurden. Wie man nun die Fe-Ansammlung in einigen Lymphsinus der genannten Drüsen deuten soll, ist mir nicht recht klar; vielleicht wird das eingespritzte Eisen in den ersten Stunden nach der Injection, wo es noch frei im Blute circulirt, zum Theil auch in verschiedenen Geweben des thierischen Körpers auf rein chemischem Wege unlöslich oder schwer löslich und wird erst allmählig durch die Lymphgefässe von dort aufgesogen und zu den Lymphdrüsen gebracht, wo es zum Theil zurückgehalten wird, um dann ins Blut zu gelangen. Es ist aber auch möglich, dass das Eisen in den ersten Stunden nach der Injection zum Theil aus dem Blute direct in die Lymphe transsudirt wird und den weiteren Gang in der oben beschriebenen Weise macht.

5. Versuche mit innerlicher Darreichung von Hämogallol, Hämol und Zinkhämol.

Auf die nähere Beschreibung der chemischen Eigenschaften dieser von Prof. Kobert[1]) dargestellten organischen Eisenpräparate verzichte ich, da soeben von meinem Collegen E. Grahe eine Arbeit erscheint, in der die chemische Natur und Eigenschaften eines dem Hämol nahestehenden Körpers auseinandergesetzt wird. Ich begnüge mich damit, nur das Wesentlichste hier anzuführen.

[1]) R. Kobert, Ueber resorbirbare Eisenpräparate. St. Petersburger med. Wochenschr. 1891, Nr. 49.

ich den Eindruck gewonnen, dass nicht nur die Lymphgefässe, wie Samojloff zum Schluss seiner Arbeit vermuthet, sondern vielmehr die Blutgefässe der Weg sind, auf dem die allmählige Eisenausscheidung aus der Darmwand zu Stande kommt. Es ist nämlich in den Darmpräparaten von Versuch 2, also vom Hunde, der 194 mg Fe pro Kilo erhalten hatte, die Berlinerblau-Reaction viel schwächer ausgefallen, als in den entsprechenden Präparaten von Versuch 1, d. h. der Katze, die ja nur 97 mg Fe pro Kilo erhielt. Es bestand aber zwischen diesen beiden Versuchen eben der Unterschied, dass die Katze nicht entblutet und durchgespült worden war, während dieses bei dem Hunde wohl der Fall war. Diese Thatsache zusammengehalten mit der, wie ich nochmals hervorhebe, viel schwächeren Reaction beim Hunde, legt mir eben die Vermuthung nahe, dass das Eisen auf dem Wege des Blutgefässsystems ausgeschieden wird; es wird also durch die Entblutung und Durchspülung ein grosser Theil des Metalles weggespült. Ein Theil des Eisens aber wird meiner Meinung nach in der Darmzotte aufgehalten und auf dem Wege des Lymphgefässsystems zurück in den Organismus gebracht. Auf diese Weise lässt sich die, wenn auch schwach ausgesprochene, so doch vorhandene Reaction in der Darmwand derjenigen Versuchsthiere erklären, die entblutet und durchgespült wurden. Für die oben ausgesprochene Meinung spricht noch die colossale Ansammlung von eisenhaltigen Leukocyten in den Mesenterialdrüsen, und zwar in den Lymphsinus derselben, wohin das Eisen nur aus der Darmwand auf dem Wege des Lymphgefässsystems gelangen konnte.

Auf Grundlage des oben Auseinandergesetzten glaube ich das folgende Schema für den „Eisenkreislauf" aufstellen zu können: das Eisen, welches eingespritzt wird, wird auf dem Wege des Blutgefässsystems zum Theil sofort ausgeschieden, und zwar durch die Niere und die Darmwand; der weitaus grössere Theil wird aber schon in den ersten Stunden nach der Injection in der Leber und der Milz, wie Stender nachgewiesen, und im Knochenmark, wie aus meinen Versuchen erhellt, deponirt. Darauf wird das Eisen mittelst der Leukocyten aus diesen Ablagerungsstätten allmählig zum Darm hin abgeführt, und zwar ist der wahrscheinlichste Gang der, dass die Leukocyten auf dem Wege der die Gefässe begleitenden Lymphscheiden die Organe verlassen, um von dort in den Blutkreislauf zu gelangen. Auf diesem Wege gelangen sie nun in die Darmwand, aus der vielleicht sie selbst oder die von ihnen befreiten Eisenkörnchen zum grösseren Theil ausgeschieden werden; zum kleineren Theil wird aber das Eisen in der Darmwand aufgehalten und mit dem Lymphstrom zurück zum grossen Kreislauf gebracht. Dass die Ausscheidung auf diese Weise über einen längeren Zeitraum sich ausdehnen kann, ist selbstverständlich. Es stimmt auch diese lang andauernde Ausscheidungszeit mit der Angabe von Gottlieb, dass man in der Darmwand noch 19 Tage nach der Injection eine gesteigerte Eisenmenge nachweisen kann, vollkommen überein.

Was die übrigen in der Einleitung erwähnten Ausscheidungsorgane, wie Pankreas, Haut und Speicheldrüse betrifft, so geht aus den von mir angestellten Versuchen hervor, dass durch dieselben wohl gar keine Ausscheidung des eingespritzten Fe zu Stande kommt. In dieser Beziehung stimmen die von mir gewonnenen Resultate mit denen von Glaevecke überein.

c) Lymphdrüsen.

Mesenterialdrüsen. In dem oben über die Art der Eisenausscheidung durch die Darmwand Gesagten ist die Rolle der Mesenterialdrüsen schon erwähnt worden: es wird von ihnen ein Theil des Eisens, und zwar der, der aus der Darmwand auf dem Wege der Lymphe in den Organismus zurückgebracht wird, eine längere Zeit zurückgehalten. Da nun der Ausscheidungsprocess nur äusserst langsam vor sich geht, so muss eine gewisse Zeit nach der Eiseninjection verlaufen, bis eine grössere Eisenanhäufung in den Mesenterialdrüsen zu Stande kommt. Es ist deshalb verständlich, warum eine so starke Anhäufung nur in den Mesenterialdrüsen derjenigen Versuchsthiere vorhanden war, die noch längere Zeit nach der Eiseninjection lebten.

Halslymphdrüsen. Wie aus den zwei zur mikroskopischen Betrachtung gekommenen Präparaten der Halslymphdrüsen ersichtlich, ist in denselben die Eisenreaction, wenn auch nicht stark, doch ziemlich deutlich ausgesprochen. Es handelt sich in beiden Fällen um Thiere, die erst längere Zeit nach der Eiseninjection zur Section kamen, die ausserdem noch entblutet und durchgespült wurden. Wie man nun die Fe-Ansammlung in einigen Lymphsinus der genannten Drüsen deuten soll, ist mir nicht recht klar; vielleicht wird das eingespritzte Eisen in den ersten Stunden nach der Injection, wo es noch frei im Blute circulirt, zum Theil auch in verschiedenen Geweben des thierischen Körpers auf rein chemischem Wege unlöslich oder schwer löslich und wird erst allmählig durch die Lymphgefässe von dort aufgesogen und zu den Lymphdrüsen gebracht, wo es zum Theil zurückgehalten wird, um dann ins Blut zu gelangen. Es ist aber auch möglich, dass das Eisen in den ersten Stunden nach der Injection zum Theil aus dem Blute direct in die Lymphe transsudirt wird und den weiteren Gang in der oben beschriebenen Weise macht.

5. Versuche mit innerlicher Darreichung von Hämogallol, Hämol und Zinkhämol.

Auf die nähere Beschreibung der chemischen Eigenschaften dieser von Prof. Kobert[1]) dargestellten organischen Eisenpräparate verzichte ich, da soeben von meinem Collegen E. Grahe eine Arbeit erscheint, in der die chemische Natur und Eigenschaften eines dem Hämol nahestehenden Körpers auseinandergesetzt wird. Ich begnüge mich damit, nur das Wesentlichste hier anzuführen.

---

[1]) R. Kobert, Ueber resorbirbare Eisenpräparate. St. Petersburger med. Wochenschr. 1891, Nr. 49.

Hämogallol, Zinkhämol und Hämol sind Producte der Einwirkung reducirender Substanzen auf Hämoglobin oder auf Blut. Das Hämogallol ist mittelst Pyrogallol, das Zinkhämol und Hämol vermittelst Zinkstaub dargestellt worden. Beim Schütteln von Hämoglobinlösungen oder von verdünntem Blut mit Zinkstaub können die Flüssigkeiten bis zur Wasserklarheit entfärbt werden, wobei der gesammte Blutfarbstoff in Form eines braunen Pulvers niedergeschlagen wird. Dieser Körper wurde von Kobert Zinkparhämoglobin genannt. In scharf getrocknetem Zustande bildet er das Zinkhämol des Handels. Wird er nach Abscheidung des Zinks scharf getrocknet, so entsteht das sogen. Hämol des Handels. Versuche über das Verhalten des Zinkhämols bei innerlicher Darreichung liegen noch nicht vor. Dagegen besteht nach den Untersuchungen von Busch, Anselm und Samojloff kein Zweifel, dass das Hämogallol, sowie auch das Hämol in hohem Grade resorbirbar sind. Nur ist noch unklar, welchen Veränderungen die genannten beiden Substanzen nach geschehener Resorption im thierischen Organismus unterliegen.

Wenn wir die von Stadelmann[1]) für das eingespritzte Hämoglobin festgestellte Thatsache, dass davon höchstens 1,9 % in Gallenfarbstoff sich umwandeln, auch auf unsere Präparate beziehen, so fragt es sich, was denn eigentlich aus dem übrig gebliebenen Theile wird? Darüber geben uns bis jetzt nur einige vorläufige Versuche von Kobert[2]) einen Aufschluss. Dieser Autor injicirte nämlich einem Hunde 0,2 g Hb pro Kilo; nach vier Stunden wurde das Thier geschlachtet, gut entblutet und gewogene Theile des Breies der zerriebenen Leber und der Milz unter sorgfältiger Vermeidung von Fäulniss rasch mit viel Wasser ausgewaschen, bis die rothe Färbung und bei spektroskopischer Untersuchung die O^2Hb-Streifen in der decantirten Flüssigkeit verschwanden. Der Brei wurde jetzt auf einem Filter gesammelt, gut abgesaugt und mit gesättigter Lösung von kohlensaurem Ammon oder verdünnter von Schwefelammon verrieben, wobei sehr bald eine Rothfärbung der Mischung eintrat. Diese Mischung, durch ein Filter gelassen, zeigte wiederum O^2Hb-Streifen. Daraus schloss Kobert, dass bei Einspritzung von Hb dasselbe in mindestens zwei Organen aufgespeichert werden kann in Form von in Wasser unlöslichem Hämoglobin, welches man auch Par-Hb nennen kann oder in Form eines diesem ähnlichen Körpers, der von den genannten Ammonsalzen aufgelöst wird. Dass auch schon normaler Weise kleine Mengen von Par-Hb in Leber und Milz vorkommen können, hat Kobert aus der colorimetrischen Bestimmung des ganzen Hb-Gehaltes der Leber und der Milz schliessen müssen, da der gefundene Hb-Gehalt die eingespritzte Hb-Menge übertraf. Eine Wiederholung und weitere Ausführung dieser Versuche ist in Vorbereitung; jedenfalls ist durch dieselben wahrscheinlich gemacht, dass das in den Organismus eingeführte Hb wenigstens in der Leber und der Milz in Form von Par-Hb sich ablagert. Es ist nun zu vermuthen, dass diese Ablagerung auch für die von Kobert dargestellten

---

[1]) E. Stadelmann, Ueber die Folgen subcutaner und intraperitonealer Hämoglobininjection. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 27, 1890, p. 93.

[2]) R. Kobert, Ueber ein neues Parhämoglobin. Separat-Abdruck aus den Sitzungsberichten der Dorpater Naturf.-Gesellsch. 1891.

zwei Präparate Gültigkeit hat, da ja dieselben nichts weiter sind, als zum Zweck geschmackloser Darreichung und besserer Resorption vorbereiteter Blutfarbstoff.

Zunächst konnte ich die Angabe von Prof. Kobert bestätigen, dass das in Wasser völlig unlösliche Hämol sich in 0,8 %iger Natriumsuperoxydlösung fast rückstandlos (nach 12stündigem Stehen) auflöst, und dass diese mittelst Durchleiten von Kohlensäure abgestumpfte Lösung nach intravenöser Einspritzung und bei normalen Aderlassthieren nicht etwa unverändert im Harn ausgeschieden wird, sondern im Organismus scheinbar verschwindet, also wohl irgendwo aufgespeichert wird nach Analogie des Hämoglobins. Es drängt sich uns nun die Frage auf, ob das in irgend einer Form aufgespeicherte Hämol und Hämogallol destructiven Veränderungen in den Organen unterliegt, d. h. ob Abspaltung von nur noch locker gebundenem, der Blutlaugen- und der Schwefelammoniumreaction zugängigem Eisen zu Stande kommt, eine Vermuthung, die nach den Versuchen von Quincke[1]) mit Blutinjection sehr berechtigt zu sein schien.

Um über diesen Punkt klar zu werden, fütterte ich wochenlang mit Hämol und Hämogallol je eine Katze, ein Kaninchen und einen Hund und versuchte auf dem makro- und mikrochemischen Wege das Eisen in verschiedenen Organen nachzuweisen. Zu demselben Zweck benutzte ich auch die mir überlassenen Organe der von meinem Freunde Sacher wochenlang mit Zinkhämol gefütterten Thiere, wofür ich ihm hiermit meinen Dank ausspreche. Sämmtliche neun Thiere, über welche die nachstehende Tabelle berichtet, blieben dauernd gesund und wurden bei bestem Wohlsein schliesslich getödtet und entblutet.

Thierspecies	Gewicht des Thieres in g	Quantum des Präparates in g	Darin enthaltene Eisenmenge in mg	Wie viel mg Fe pro Kilo	Bezeichnung des Präparates
Kaninchen .	1380	37,5	104	75	Hämogallol
Katze . .	1740	76,5	212	122	
Hund . .	10000	227	431	43,1	
Kaninchen .	1650	42,5	118	70	Hämol
Katze . .	720	42	116	161	
Hund . .	3600	112	311	86	
Kaninchen .	1800	26	68	38	Zinkhämol
Katze . .	5000	56	147	29	
Hund . .	2000	75	197	98	

Die Organe dieser Thiere mit Ausnahme der zwei Hunde (für Hämol und Hämogallol) kamen zur makro- und mikrochemischen Untersuchung, nachdem die Thiere entblutet und durchgespült waren. Es liess sich jedoch weder auf makro- noch auf mikroskopischem Wege

[1]) H. Quincke, Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 33, 1883, p. 30.

eine Eisenablagerung in den einzelnen Organen nachweisen, und es unterschieden sich vielmehr die Organe in nichts von denen normaler Thiere; namentlich war von einer Siderose der Leber gar keine Rede. Ich habe infolge dessen die beiden Hunde anderweitig verwendet.

Zu bemerken ist, dass das Schwefelammonium, in welchem Stückchen von Leber, Milz und Knochenmark zum Zweck einer etwaigen Schwärzung gehalten wurden, nach einiger Zeit eine auffallend röthliche Farbe annahm, was bei den entsprechenden Organen der normalen Thiere jedenfalls nicht so stark ausfiel. Diese röthliche Färbung stammt also wohl von Parhämoglobin, welches sich infolge der Darreichung von Hämol und Hämogallol reichlich auf synthetischem Wege gebildet und in den genannten Organen abgelagert hatte, und das sich im Schwefelammonium auflöste, während es beim Durchspülen der Organe mit der Zucker-Kochsalzlösung sich nicht gelöst hatte. Endlich ist noch die dunkle Farbe und die zähe Consistenz der Galle aller Versuchsthiere zu erwähnen, wiederum ein Beweis für die Resorbirbarkeit der genannten Präparate. Ueber die Ungiftigkeit des Zinkhämols zu sprechen überlasse ich meinem Collegen Sacher; ich rede im Nachstehenden hauptsächlich von Hämol und Hämogallol. Es ist anzunehmen, dass diese zwei Kobert'schen Präparate in gewissen Organen (Leber, Milz und Knochenmark) zum Zweck künftiger Blutbildung abgelagert werden und dabei den eventuell schon vorhandenen normalen Par-Hb-Gehalt der genannten Organe vermehren. Eine Abspaltung von locker gebundenem Eisen, das durch die gewöhnlichen Reagentien nachweisbar ist, kommt selbst für die im Harn und im Darm zur Ausscheidung kommenden Antheile obiger Präparate nicht zu Stande. Dafür, dass die Präparate vollständig unschädlich sind, sprechen folgende Thatsachen: das Befinden der Thiere war trotz der colossalen Dosen der einverleibten Präparate, wie sie für den Menschen nie in Betracht kommen können, während der ganzen Zeit der Fütterung das denkbar beste. Einige Thiere nahmen an Gewicht zu, obgleich sie nicht im Wachsthum begriffen waren.

Es soll durch die Versuche dieses Kapitels den Skeptikern, die an die Gefahrlosigkeit der genannten Präparate nicht glauben, wenigstens gezeigt werden, dass dieselben selbst bei monatelanger Fütterung und Einführung ins Blut vollständig unschädlich sind, ja bei anämischen Individuen höchst wahrscheinlich sofort zur Neubildung von Blut verwandt werden, während die gewöhnlichen Eisenpräparate der Pharmakopöe bei dieser Application nicht blutbildend wirken. Durch die Versuche der ersten Kapitel hoffe ich gezeigt zu haben, dass locker gebundenes Eisen, wenn es auf irgend eine Weise in den Kreislauf gelangt, locker gebunden bleibt und ein Fremdkörper für den Organismus ist, der nur langsam und mit Mühe vom Organismus in derselben locker gebundenen Form wieder fortgeschafft wird, wie er aufgenommen worden war.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I, Fig. 2 zeigt uns einen Schnitt durch die S. 73 besprochene Mesenterialdrüse von Versuch 2 bei starker Vergrösserung. Roth erscheinen die Zellen der Markstränge, blau die lymphoiden Elemente in den Lymphsinus, da sie die Träger des Eisens sind. Die Lymphfollikel sind fast eisenfrei.

Tafel II, Fig. 3 zeigt eine Zotte des unteren Dünndarmes von Versuch 1, S. 70, bei starker Vergrösserung. Man sieht im subepithelialen Gewebe massenhaft zerstreute blaugefärbte Körnchen, die zum Theil freiliegen, zum Theil an weisse Blutkörperchen gebunden sind. Ein blauer Leukocyt ist in Ausscheidung begriffen, ein anderer ist schon ausgeschieden.

Tafel II, Fig. 4 zeigt einen Schnitt durch das Knochenmark von Versuch 2, S. 72, bei starker Vergrösserung. Man sieht grosse blaue Klumpen überall in grosser Anzahl; Zellstructur ist an denselben nicht erkennbar. Ausserdem sind noch einzelne blaugefärbte Knochenmarkzellen zu sehen, während die Riesenzellen durchweg frei von Eisenbläuung sind.

IV.

Zur Kenntniss der Wirkung der Zinksalze.

Von

A. Sacher aus Witebsk.

A. Einleitung.

I. Geschichtliches.

Wenn auch das metallische Zink erst von Paracelsus entdeckt wurde, so sind doch die in der Natur so reichlich zu findenden Verbindungen dieses Metalles seit uralten Zeiten bekannt. Schon im Papyrus Ebers[1]), dem ältesten Buche über Heilkunde, dessen Abfassung nach Ebers auf die Mitte des 16. Jahrhunderts vor unserer Zeitrechnung zu verlegen ist, finden wir den Galmei als Bestandtheil einiger Recepte. Er wird dort als Mittel gegen einige Augenkrankheiten (Lidabscess, Pterygion), ferner bei Kopfgeschwulst (nach Joachim bei Atherom), und Brustkrankheiten empfohlen und auch als ein die Muskeln des Schenkels geschmeidig machendes Mittel gepriesen. Es haben also die Aegypter die arzneiliche Verwendbarkeit des Zinks gekannt, und ist es daher kaum zu bezweifeln, dass das Zink auch den mit den Aegyptern in so naher Berührung lebenden alten Juden bekannt war, wenngleich wir nach Bibra(²) in der Bibel keine diesbezüglichen Angaben finden. Den alten Indern dagegen muss das Zink schon bekannt gewesen sein, wenigstens giebt uns Wise(³) Folgendes an: Die Metalle, welche von den Indern seit alten Zeiten gebraucht werden, sind Quecksilber, Gold, Silber, Kupfer, Eisen, Blei und Zink. Vom Zink heisst es, dass seine Darstellung und Wirkung auf den Organismus der des Kupfers analog sei. Vom Kupfer aber wird gesagt: „Die Präparate des Kupfers sind nützlich beim Fieber verschiedenster Art, besonders beim Intermittens, ferner bei Diarrhöe, Milz-, Leber- und Brustkrank-

[1]) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf die am Ende der Arbeit zusammengestellte Literatur.

heiten. Weiter werden sie gebraucht bei Lepra, Koliken, Hämorrhoidalknoten und Digestionsstörungen, sowie endlich auch um die Zähne zu stärken und zu reinigen."

Dem classischen Alterthum ist das metallische Zink unbekannt geblieben; so finden wir nach Bibra im Homer keine darauf bezüglichen Stellen, obgleich man wohl damals bereits den Galmei benutzte, um das Kupfer zu färben, und obwohl des Messings nach Meyer([4]) bereits bei Aristoteles Erwähnung geschieht; Bibra nimmt daher an, dass die antiken Gegenstände, welche absichtlich zugesetzte grössere Mengen von Zink enthalten, nicht von den Griechen stammen. Die in Münzen von unzweifelhaft griechischer Abstammung gefundenen Zinkspuren, lassen sich leicht auf die zur Herstellung derselben benutzten Kupfererze zurückführen. „Unter den Tausenden antiker Gegenstände," sagt in Uebereinstimmung damit K. B. Hofmann([5]), „hat man bisher keinen einzigen gefunden, der aus Zink gefertigt wäre, und die Schwierigkeit und Eigenartigkeit der Gewinnung und Bearbeitung dieses Metalles lässt nicht erwarten, dass man einen antiken Zinkgegenstand je finden werde." Wie dem auch sein mag, wir finden immerhin bei Dioskorides([6]) und Plinius([7]) schon äusserst genaue Angaben über die Gewinnung und Anwendung der Zinkverbindungen, und zwar sind es Cadmia, Pompholyx und Spodos, welche von diesen beiden hauptsächlich beschrieben werden. Gemeint werden unter diesen Bezeichnungen Galmei (Cadmia) und Zinkoxyd (Pompholyx und Spodos). Nach Dioskorides([6]) kam die beste Cadmia aus Cypern, und er schreibt derselben adstringirende und geschwürreinigende Wirkung zu. Derselbe Autor giebt uns auch eine ziemlich genaue chemische und mineralogische Beschreibung des Erzes und lehrt die Unterscheidung desselben von anderen Erzen, mit denen es leicht verwechselt werden konnte. Aus der Cadmia wurde die Pompholyx durch einen complicirten Röstungs- und Reinigungsprocess bereitet: es muss nämlich die Cadmia in besonderen Oefen unter Luftzufuhr geglüht werden; der zarteste Theil der Materie wird dabei durch die Glut in die Höhe getrieben und setzt sich als leichte, feine Flockasche an den Ofengewölben ab. Dieses aus der Cadmia gewonnene Product, die Pompholyx, wird dann sehr sorgfältig gewaschen und stellt ein Pulver dar, welches mit Essig behandelt sich auflöst unter Entwickelung eines metallischen Geruches; es bekommt dabei einen sehr ekelhaften Geschmack. Seine Wirkung ist nach Dioskorides eine adstringirende, kühlende, die Geschwüre mit Fleisch ausfüllende, reinigende, zusammenklebende und gelind trocknende. Die Angaben des Plinius([7]) stimmen mit denen des Dioskorides fast völlig überein. Auch er unterscheidet einige Arten der Cadmia und gibt dieselbe Art der Gewinnung der Pompholyx an. Auch kannte er schon das Schwefelzink, das, wie er angiebt, beim Glühen des cyprischen Erzes mit gleich viel Schwefel in verschlossenen, irdenen Töpfen, als gelblicher oder röthlicher Rückstand entsteht, welcher getrocknet und geschlemmt grosse Heilkräfte besitzt. Die Cadmia wirkt nach Plinius([7]) trocknend und ausheilend, sie hemmt die Flüsse, reinigt die Augen, macht die Haut glatt, heilt die weissen Flecken und Narben der Augen. Mit Honig eingenommen bewirkt sie Erbrechen. Die Pompholyx und der Spodos beseitigen nach demselben Autor

Augenkrankheiten und werden zu Pflastern zugesetzt, welche gelinde kühlen und trocknen sollen. Sie finden ferner ihre Anwendung bei fliessenden Geschwüren, feuchtem Mundausschlage und Krebsgeschwüren. Endlich wusste Plinius auch noch ein dem Bleiweiss ähnliches Product aus dem Zink zu gewinnen. Es bleibt uns noch übrig, von den Schriftstellern dieser Periode den Scribonius Largus([8]) zu erwähnen, der diese Zinkerze ebenfalls ziemlich genau kannte. Die Cadmia verwendet er als Augenmittel und zu Wundpflastern, das reine Zinkoxyd aber bei Augenleiden und geschwürigen Processen der Nase, was sehr rationell ist. Im Gegensatz zu den genauen Kenntnissen seiner Zeitgenossen scheint Celsus([9]), der ja als Dilettant, und zwar nur über Medicin schrieb, nur sehr wenig vom Zink zu wissen und erwähnt es nur einige Mal als medicinisch verwendbar. Dagegen finden wir bei Galen sehr genaue Angaben über die medicinische Verwendbarkeit der Zinkpräparate. Nach ihm ist das Zink ein weit stärker austrocknendes Mittel als alle trocknenden Dinge, ohne dass es Brennen erregt; daher ist es passend bei Krebsgeschwüren und anderen bösartigen Geschwüren. Man mischt es auch unter Augen-Collyrien und unter Arzneimittel, mit denen man Blähungen, Geschwüre der Augen, Geschwüre der Geschlechtstheile und der Schamgegend heilt. Die Natur der ausgewaschenen Cadmia besteht nach Galen darin, dass sie die gegen die Augen strömende Flüssigkeit trocknet und dieselbe vor dem Durchgange und dem Uebertritt in die Augenhäute selbst hindert.

Mit dem Fortschreiten der Zeit zum Mittelalter scheinen auch die Erfahrungen über die therapeutische Verwendbarkeit der Zinkpräparate sich allmählig vermehrt zu haben, und wir finden bei einem griechischen Schriftsteller des sechsten Jahrhunderts, bei Alexander von Tralles([10]) eine überraschend grosse Anhäufung von Receptformeln, in denen der Galmei den ersten Platz einnimmt. Er wendet das Zink als heilende, nicht ätzende Salbe bei den verschiedensten Augenkrankheiten an, und zwar verwendet er dazu den Galmei und die Zinkblumen. Sodann empfiehlt er das Zink bei Entzündungen des Gehörganges, bei Ohrengeschwüren, ferner gegen veralteten Husten und Schwindsucht, bei Mastdarmgeschwüren in Klystierform, um Granulation und Vernarbung derselben zu erzielen. Schliesslich finden wir den Galmei noch als Bestandtheil des sog. Zinnobermittels gegen Podagra, einer Salbe, „welche die Gelenkknoten so beseitigt, dass kein Gedanke an eine Neubildung derselben bleibt". Bei Paulus von Aegina([11]), einem berühmten Schriftsteller des siebenten Jahrhunderts, finden wir über das Zink nur ein paar kleine Notizen; so sagt er: „Pompholyx besitzt trocknende Eigenschaften ohne Schärfe, so dass das Mittel brauchbar ist für carcinomatöse und andere schlechte Geschwüre. Sie ist ferner ein Ingrediens für Augenheilmittel." Ganz ähnliche Eigenschaften schreibt er auch dem Spodium zu. Von der seit der Einwanderung der Araber in Spanien beginnenden Blüthezeit der Medicin, deren hervorragendste Vertreter gerade die arabischen Aerzte waren, liesse sich wohl mit Recht erwarten, dass die Kenntnisse über das Zink und dessen medicinische Verwendbarkeit bedeutend gefördert worden wären, doch ist dem nicht so. Der berühmte Gelehrte des dreizehnten Jahrhunderts Ibn-Beithar([12]) scheint vom Zink

kaum mehr zu wissen als Dioskorides, dessen Capitel über die Zinksalze er in fast wörtlicher Uebersetzung citirt, ohne von sich aus Neues hinzuzufügen. Ebenso verhält es sich mit den übrigen arabischen Schriftstellern Serapion, Avicenna, Averrhoes, Ali Ben Abbas u. s. w.; sie alle begnügen sich, wie Francis Adams([11]) sagt, damit, die Angaben des Dioskorides und Galen abzuschreiben, und weichen nur insofern von denselben ab, als sie unter dem jetzt auftauchenden Namen Tutia alles das zusammenfassen, was die Griechen mit den Bezeichnungen Pompholyx und Spodos von einander unterschieden hatten. Der mit den arabischen Aerzten und ihren Schriften sehr vertraute persische Gelehrte Abu Mansur Muwaffak bin Ali Harawi([13]), der vor Ibn-Beithar lebte, weiss von dem Zink nicht mehr als seine arabischen Vorbilder und erwähnt den Zinkvitriol unter dem Namen Zâdsch; es wirkt derselbe nach ihm adstringirend und brennend, trocknet die feuchte Krätze, stillt das Nasenbluten, das Bluten aus Wunden und beseitigt den Erbgrind. Auch die Tutia (pers. Tûtiyâ) wendet er als Streupulver bei Augenkrankheiten an. Ueber Dschest siehe p. 92.

Gehen wir jetzt zur neueren Zeit über, so war es Paracelsus, der in der ersten Hälfte des sechzehnten Jahrhunderts der ganzen Chemie eine neue Richtung gegeben hat und auch für die medicinische Wissenschaft von grösster Wichtigkeit war. Diesem Manne hat auch das uns interessirende Metall seine Darstellung und Benennung zu verdanken. Zwar wird die Darstellung des metallischen Zinks aus dem Galmei in den Schriften des Albertus Magnus([14]) und des Basilius Valentinus wohl erwähnt; als eigentlicher Entdecker desselben ist aber doch Paracelsus anzusehen. Im siebzehnten Jahrhundert lernte man das Zink in Europa im regulinischen Zustande kennen. Es wurde zu jener Zeit aus Indien, aus China, Bengalen, Malakka und Malabar eingeführt und weisses Zinn genannt. Man verwechselte es oft mit Wismut und nannte es auch Spelter oder Spiauter, welche letzte Bezeichnung nach Bibra aus dem Indischen herzustammen scheint. Im achtzehnten Jahrhundert lehrte Marggraf([4]) die leichtere Gewinnung des Zinks aus dem Galmei in geschlossenen Räumen bei möglichstem Abschluss der Luft, und machte dadurch dieses nützliche Metall der Industrie zugänglicher. Die technische Gewinnung des Metalles im Grossen begann erst im Jahre 1807 in Belgien, als der Abt Dony([15]) die Flüchtigkeit des Zinks entdeckte. Seit der Zeit ist die jährliche Production des Zinks allein in Deutschland auf 140 Millionen Kilogramm gestiegen.

Von den übrigen Zinkverbindungen wurde das Chlorzink zuerst von Glauber im Jahre 1648 in unreinem Zustande als Oleum Lapidis calaminaris durch Lösen von Galmei in Salzsäure dargestellt. Die sog. Zinkbutter, Butyrum Zinci, d. h. wasserfreies Chlorzink, bereitete Hellot 1735 durch Destillation von Zinkoxyd mit Salmiak; das gleiche Präparat erhielt Pott 1741 durch Destillation von Zink mit Quecksilberchlorid. Das Zinksulfat wurde unter dem Namen weisser Vitriol schon im fünfzehnten Jahrhundert von Basilius Valentinus beschrieben. Die Darstellung geschah damals in Goslar am Harz durch Auslaugen gerösteter Zinksalze. — Die Bestandtheile des Zinkvitriols sind jedoch erst 1735

durch Brandt, welcher denselben durch Auflösen von Zink in verdünnter Schwefelsäure bereitete, mit Sicherheit erkannt worden.

Es ist vielleicht noch von Interesse, am Ende dieses Abschnittes eine Zusammenstellung der Benennungen des Zinks bei einigen Völkern, wie sie sich bei Honigberger (16) angegeben findet, wiederzugeben; unser Metall heisst

Türkisch	Arabisch	Persisch	Indisch und Kaschmir
tutia madeni	rue, roh	dschest	dschest.

II. Vorkommen des Zinks in der Natur.

Das Zink ist in der Natur sehr reichlich vertreten. Es findet sich im Mineralreiche nicht in gediegenem Zustande, sondern nur in Gestalt seiner Verbindungen. So kommt es hauptsächlich als kohlensaures Salz: $ZnCO^3$, im Galmei und im Zinkspath, als Schwefelzink: ZnS, in der Zinkblende, und in kleinerer Menge als kieselsaures Zink in dem ebenfalls Galmei genannten Kieselzinkerz: $2ZnO . SiO^2 + H^2O$ und im Willemit: $2ZnO . SiO^2$ vor. Selten finden sich Rothzinkerz: unreines Zinkoxyd, Zinkspinell oder Gahnit: $ZnOAl^2O^3$, Zinkblüthe: $ZnCO^3 + 2Zn(OH)^2$, Zinkvitriol: $ZnSO^4 + 7H^2O$ etc.

Im Pflanzenreiche ist das Zink nur wenig verbreitet. Braun (17), welcher die reiche Flora an den Ufern des Rheins in Preussen untersuchte, wurde dabei auf ein Species der Gattung Viola aufmerksam. Es handelte sich, wie Garcke (18) später nachgewiesen hat, um Viola lutea Sm., var. multicaulis Koch, s. Viola calaminaria Lejeun. Braun setzte voraus, dass diese Pflanzenart, welche auf einem galmeireichen Boden vegetirt, Zink enthält. Die Untersuchungen von Bellingrodt, die auf Braun's Vorschlag unter Monheim's Leitung in Aachen ausgeführt wurden, haben diese Voraussetzung in der That bestätigt. Im Jahre 1877 haben Lechatier und Bellamy (19) Zn in vegetabilischen Nahrungsmitteln, in Getreidekörnern, im amerikanischen Mais, in der Gerste, den Wicken und weissen Bohnen nachgewiesen. Weiter soll unser Metall, trotzdem es nach Knop auf Pflanzen giftig wirkt, nach den Beobachtungen von Risse in allen Pflanzen vorkommen, welche in Altenberg bei Aachen auf zinkreichem Boden wachsen. Der Zinkgehalt derselben war recht hoch: so enthielten in Procenten der Trockensubstanz Thlaspi alpestre in der Wurzel 0,167 ZnO (= 1,66 % der Gesammtasche), der Stengel 0,385 ZnO (= 3,28 % der Asche), die Blätter 1,50 ZnO (= 13,12 % der Asche). Auch Viola tricolor, Armeria vulgaris und Silene inflata wurden zinkreich gefunden und zwar in allen Theilen. Weiter wurde Zn von Forchhammer in dem Holz einiger Bäume nachgewiesen.

Auf das Vorkommen von Zink in animalischen Gebilden ist nur in der letzten Zeit die Aufmerksamkeit gerichtet worden. So haben Raoult und Breton (20) zur Sitzung der Akademie der

Wissenschaften und der Pariser Chemischen Gesellschaft vom 2. November 1877 eine Arbeit eingereicht, welche Untersuchungen über das Vorkommen von Zink und Kupfer im Menschenkörper enthält. Die Resultate dieser Untersuchungen sind folgende:

In einem Kilogramm	Kupfer	Zink
der a) Eingeweide eines Ertrunkenen . . .	Spuren	keine
„ b) Leber eines an Diabetes Verstorbenen	3 mg	10 mg
„ c) Leber eines Phthisikers	15 mg	30 mg
„ d) Leber einer jungen Frau	7 mg	34 mg
„ e) Leber eines Greises	10 mg	76 mg

Noch in demselben Jahre ist es den schon früher erwähnten Lechatier und Bellamy (19) gelungen, aus einer 1780 g wiegenden Leber eines an typhoidem Fieber gestorbenen Mannes 20 mg Zinkoxyd zu gewinnen. Die Analyse der Leber eines an Phthisis Gestorbenen ergab dasselbe Resultat. In 913 g Muskelgewebe eines Ochsen fanden sie 30 mg, in einer 1050 g wiegenden Kalbsleber ebenfalls Zinkoxyd. 18 hartgesottene und geschälte Hühnereier, 1152 g wiegend, enthielten 20 mg Zinkoxyd. Die Untersuchungen von Mazkewitz (21), die das Gehirn und Rückenmark, Lungen und Herz, Leber und Milz, ebenso die Musculatur eines jungen Hundes auf Zink betrafen, ergaben in dieser Hinsicht negative Resultate. Dagegen wurden von H. Fleck (22) wägbare Mengen von Kupfer und Zink in Leichentheilen aufgefunden unter Umständen, wo die Möglichkeit einer Vergiftung durch Kupfer oder Zink ausgeschlossen blieb.

III. Darstellung und chemische Eigenschaften des Zinks und der in der Medicin gebräuchlichsten Zinkpräparate.

I. Das metallische Zink wird gewöhnlich aus dem Galmei, welcher zuweilen grössere Lager z. B. in Polen, Galizien und einigen Gegenden an den Ufern des Rheins bildet und in bedeutenden Massen in Belgien, England und Russland (Kaukasus) vorkommt, gewonnen. An der Luft bleibt das Zink unverändert, selbst an sehr feuchter Luft bedeckt es sich nur ganz allmählig mit einem sehr dünnen Ueberzuge von Oxyd. Das Zink wird daher zur Anfertigung vieler Gegenstände und als Blech zur Dachbedeckung benutzt. Die näheren Untersuchungen aber über die Wirkung des Zinks auf Säuren, die dabei entstehende Bildung von Salzen, welche in gewissem Grade giftige Eigenschaften besitzen, haben die Anwendung des Zinks in der Praxis eingeschränkt, besonders in den Fällen, wo die in Zinkgefässen aufbewahrten Flüssigkeiten Säuren enthalten oder entwickeln können. Anderseits haben die Beobachtungen an erkrankten Arbeitern in den Hüttenfabriken, wo die Luft nicht selten sehr viel Staub oder Dämpfe von Zinkoxyd enthält, dazu Anlass gegeben, die Wirkungen der Zinkdämpfe und Zinkverbindungen auf den Organismus genauer zu studiren.

II. Zinkoxyd. Von diesem werden in der Medicin nach Husemann zwei auf verschiedenen Wegen dargestellte Präparate verwendet.

1. Zincum oxydatum, sicce paratum. Das fabrikmässig durch Verbrennen von Zink an der Luft bereitete Zinkoxyd des Handels (Zinkweiss), ZnO, ist ein weisses, lockeres, amorphes, unschmelzbares Pulver, welches beim Erhitzen gelb wird und sich nicht in Wasser, wohl aber in Säuren löst. Es dient ausschliesslich als Streupulver bei einigen Hautkrankheiten und zur Darstellung protectiver Salben und Pasten. Das zweite Präparat ist das

2. Zincum oxydatum purum, auch als Zincum oxydatum via humida paratum bezeichnet, weil es im Gegensatze zu dem nur zum äusseren Gebrauche dienenden unreinen Zinkoxyd durch Fällen von Zinksulfatlösung mit Natriumcarbonat und Glühen des Präcipitats erhalten wird, bildet ein zartes, geruch- und geschmackloses Pulver, das beim Erhitzen citronengelb wird und beim Erkalten seine weisse Farbe wieder annimmt, und welches in Wasser fast unlöslich ist, dagegen leicht in Säuren sich löst. Es gilt seit alter Zeit als besonders beruhigend für das Nervensystem (Opium minerale der alten Schule) und wird auch jetzt noch bei convulsivischen und schmerzhaften Nervenleiden verordnet.

III. Zinkchlorid. Das Chlorzink, $ZnCl^2$, durch Lösen von Zink, Zinkoxyd oder Zinkcarbonat in reiner Salzsäure dargestellt, bildet ein weisses Pulver oder weisse Stengelchen, welche an der Luft leicht zu einer ölartigen Masse zerfliessen. Es löst sich leicht in Wasser, Weingeist und Aether. Zinkchlorid ist das geschätzteste aller metallischen Aetzmittel. Allgemein bekannt sind die aus Chlorzink mit gleichen Theilen Roggenmehl bestehende Canquoin'sche und die chlorzinkhaltige Landolfi'sche Aetzpaste. Seine fäulnisswidrige und desodorisirende Wirkung hat namentlich in England dem Mittel ausgedehnte Verwendung zu Desinfectionszwecken verschafft.

IV. Zinksulfat. Das schwefelsaure Zink, $ZnSO^4 + 7H^2O$, bildet grosse, farb- und geruchlose, herbe und widerlich metallisch schmeckende, rhombische Prismen, welche in trockener Luft langsam verwittern und sich in 0,6 Th. Wasser zu einer sauer reagirenden Flüssigkeit von scharfem Geschmacke lösen, dagegen in Weingeist kaum löslich sind. Am häufigsten kommt das Zinksulfat wegen der adstringirenden und styptischen Wirkung diluirter Lösungen bei Schleimhautentzündungen in Anwendung. Auch ist es ein prompt wirkendes Brechmittel und besitzt ein bedeutendes Desodorisations- und Desinfectionsvermögen.

V. Zincum valerianicum. Das wasserfreie, neutrale, baldriansaure Zink, dem man wegen seines Baldriansäuregehaltes besondere Heilkraft beimass, bildet kleine, weisse, perlmutterglänzende, sich etwas fettig anfühlende, nach Baldriansäure riechende und herbe, metallisch schmeckende Krystalle, die nahezu 30 % Zinkoxyd enthalten. Es löst sich in 90 Th. kalten und schwieriger in heissem Wasser und in 60 Th. 80 %igen Weingeistes.

VI. Zincum aceticum. Das essigsaure Zink, $Zn(C^2H^3O^2)^2 + 2H^2O$, bildet farblose, tafelförmige oder blätterige in 2,7 Th. kalten

Wassers lösliche Krystalle. Es wirkt dem Zinksulfat analog und erregt, innerlich genommen, in denselben Gaben Erbrechen.

VII. Die übrigen Zinkpräparate: Zincum ferrocyanatum, Zincum lacticum, Zincum phosphoratum, Zincum tannicum u. a. sind von geringer Bedeutung und kommen nur selten zur Anwendung.

B. Die bis jetzt vorliegenden Angaben über die Giftwirkungen des Zinks und seiner Verbindungen.

I. Ueber metallisches Zink.

Das metallische Zink hat in ungelöstem Zustande keine besondere Wirkung auf den thierischen Organismus. Auch der metallische Zinkstaub entsteht nach Hirt([23]) wohl in keinem Gewerbe- oder Fabrikbetriebe in einer Weise, dass davon irgend welche Einwirkung auf die Lungen zu erwarten wäre. Es bietet uns deshalb das metallische Zink in dieser Hinsicht weniger Interesse als das Zinkoxyd und verschiedene Zinksalze, die durch Vereinigung desselben mit anorganischen und organischen Säuren entstanden sind. Die Anfertigung jedoch von verschiedenen Geräthen aus Zink zur Aufbewahrung und Bereitung, sowie zum Messen verschiedener Flüssigkeiten und Speisen, hat schon längst die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gerichtet.

Schon Orfila([24]) weist, indem er die Untersuchungen von Vauquelin und Deyeux anführt, darauf hin, dass das Zink von Wasser, Essig- und Citronensäure, Salmiak, Kochsalz und Butter angegriffen wird, wenn es mit denselben längere Zeit sich in Berührung befindet, oder gekocht wird. Die dabei entstehenden Zinkverbindungen sollen nach Orfila, innerlich genommen, nicht selten Erbrechen oder Durchfall hervorrufen. Auch Husemann([25]) will die Anwendung von Zinkgefässen aus der Praxis abgeschafft wissen. Er stützt sich dabei auf die Untersuchung von Schäufelle, Chevalier und Payen, welche nachgewiesen haben, dass die meisten Speisen und Getränke aus nicht emaillirten Zinkgefässen Zink in sich aufnehmen, so Branntwein, Wein, Orangenblüthenwasser, Essig, magere und fette Fleischbrühe, saure Milch, Selterswasser, Salzwasser, selbst gewöhnliches und destillirtes Wasser. Heije([26]) beobachtete ebenfalls einen Uebergang des Zinks in Lösung beim Kochen desselben mit Essig, gewöhnlichem und destillirtem Wasser und räth deshalb sehr von der Anwendung dieses Metalles zu Haushaltungszwecken ab. Duflos und Hirsch([26]) machen auf die Bildung des milchsauren Zinks in der in Zinkgefässen aufbewahrten Milch aufmerksam. In einer späteren Auflage, vom Jahre 1853, berichtet der Uebersetzer von Orfila einen Fall der schädlichen Wirkung des in Zinkgefässen aufbewahrten Weins. Mehrere Personen, die denselben getrunken hatten, bekamen nach einiger Zeit heftige Schmerzen in der Magengegend und Erbrechen. Bouchardat und Fonssagrives([27]) haben den Inhalt von Zinkgefässen untersucht und folgende Massregeln vorgeschlagen:

1. Die löslichen Zinksalze (essig-, schwefel-, apfel-, salpetersaures Zink), welche in hinreichender Menge bekanntlich Erbrechen erregen, haben, wenn sie in sehr kleinen Dosen in den Organismus gelangen, selbst, wenn dieses längere Zeit hindurch geschieht, keinen nachtheiligen Einfluss auf denselben; jedoch dürfen Küchengefässe weder aus Zink angefertigt, noch mit solchem emaillirt werden.

2. Unlösliche Zinkverbindungen bewirken nur in sehr grosser Menge Verdauungsstörungen und scheinen sich auch im Organismus nicht anzuhäufen.

3. Das Wasser nimmt bei längerer Berührung mit metallischem Zink fast unlösliche Verbindungen desselben auf (Hydrat, Oxyd und Hydroxyd und Hydrocarbonat), beim Ablaufen von Zinkdächern zuweilen auch eine kleine Menge Ammoniak-Zinkat. Alle diese Substanzen gehen aber in so geringer Menge in das Wasser über, dass sie keinen nachtheiligen Einfluss auf den Organismus haben können.

4. Dächer oder Fallröhren aus Zink können daher zur Sammlung von Wasser in Cisternen ohne Nachtheil benutzt werden und Behälter aus verzinktem Eisenblech sind solchen aus gewöhnlichem Bleche weit vorzuziehen, das Wasser bleibt darin klarer und die Gefässe werden durch die Verzinkung vor der sonst schnell eintretenden Abnutzung geschützt.

Zu ganz anderen Resultaten aber kam Dr. Ziurek ([26]) in Berlin. Er digerirte 8½ □″ metallisches Zink 4 Tage lang mit je 200 ccm Brunnenwasser, Wasserleitungswasser und Wasserleitungswasser mit Zusatz von 10 g Chlornatrium und fand in drei verschiedenen Proben 17, nahezu 11 und 27 mg Zink. Dieser Gehalt an Zink stieg aber auf je 54, 22 und 78 mg, wenn je 1 Liter von den drei erwähnten Wassersorten mit der angegebenen Quantität Zink gekocht und die Flüssigkeit auf 100 ccm eingedampft wurde. Es ergiebt sich mithin, dass Wasser, in Zinkgefässen aufbewahrt, dieses Metall löst und zwar unter sonst gleichen Umständen, um so mehr, je reicher es an Chlorverbindungen, resp. je ärmer es an kohlensaurem Kalk ist, sowie, dass durch Kochen das Zink nicht nur nicht ausgefällt, sondern die Zinkaufnahme durch Kochen in solchen Gefässen noch erhöht wird. In längere Zeit hindurch in einem nicht angestrichenen Zinkbehälter aufbewahrtem Brunnenwasser, das nur 48 mg Chlorkalium und Chlornatrium auf den Liter enthielt, fand Ziurek 10 mg Zink im Liter. Man kann jedoch bei dem oftmals beträchtlich grösseren Gehalte der verschiedenen Brunnenwässer an Chlorverbindungen auf das Vorkommen einer weit bedeutenderen Menge von Zink in denselben schliessen, wenn sie in solchen Behältern aufbewahrt werden. Da nun die Verwendung solchen Wassers zum Trinken und Kochen als unzulässig bezeichnet werden muss, so hält es Ziurek für zweckmässig, dass folgende beiden Vorsichtsmassregeln bei Benutzung von Wasserbehältern aus Zink von Seiten der Behörden der allgemeinen Beachtung empfohlen werden:

1. Die Mündung der Abflussröhre, durch welche das Wasser aus dem Bassin in die Röhrenleitung geführt wird, darf nicht über das Niveau des Bassinbodens hinausstehen, wenigstens nur so, dass sich nicht permanent Wasser in dem Bassin befindet.

2. Die Zinkbehälter müssen innerlich mit guter Oelfarbe, und zwar nicht mit Mennige, Bleiweiss oder Zinkweiss, sondern mit Ockerfarbe oder mit Asphaltlack bestrichen werden.

Pettenkofer ([25]) weist auf die Gefahr des von Zinkdächern rieselnden Regenwassers, von welchen es nicht unbedeutende Quantitäten Zink aufnehmen kann, hin; 3 kg enthielten nach dreimaligem Ueberrieseln 88 mg Zink. Auch in der sonstigen Literatur fehlt es

nicht an Mittheilungen über den Zinkgehalt des Trinkwassers und verschiedener in Zinkgefässen aufbewahrten Flüssigkeiten und dadurch bedingte Vergiftungen. So hat Boardman([29]) in einer Gallone (4,5 Liter) des in Gefässen aus galvanisirtem Eisen aufbewahrten Wassers 1 g Zink gefunden. Er meint, dass diese Menge zu gering sei, um Schaden zu verursachen, wobei aber die Möglichkeit einer chronischen Vergiftung von ihm ganz unberücksichtigt geblieben ist. Jaillard([30]) hat in Algier Vergiftungen mit einem Essig constatirt, in dem bis 3,2 % Zink nachweisbar waren. Derselbe war eine Zeit lang in Zinkgefässen aufbewahrt. Fleck([31]) widerräth den Gebrauch der Zinkgefässe als Milchbehälter wegen der Bildung des giftigen milchsauren Zinks. Heaton([32]) berichtet über den Zinkgehalt des Wassers einer städtischen Wasserleitung, deren Röhren aus mit Zink überzogenem Eisen bestanden. Das Zink war als Carbonat durch Kohlensäure gelöst vorhanden. Knop([33]) hat einen Essig untersucht, der in 100 ccm die nicht zu unterschätzende Menge von 0,67 g Zink, welche von einer Benutzung von Zinkgefässen herrührten, enthielt. Deros([34]) fand im Vinum Absinthii, der in Zinkgefässen bereitet wurde, einen krystallinischen Niederschlag von Zinktartrat. Aehnliche Fälle wurden von Snyders([35]), Fokker([36]) und Anderen beschrieben.

Bei der Besprechung der Wirkung des metallischen Zinks auf den thierischen Organismus muss noch jene Krankheit erwähnt werden, die unter dem Namen Zinkfieber, Giessfieber, brass founders ague bekannt ist.

Diese Krankheit ist eine Folge der Einathmung heisser Zinkdämpfe und ist von jener mehr chronischen Affection streng zu unterscheiden, welche in Folge des eingeathmeten Zinkoxyd-Staubes zu Stande kommt. Bei Arbeitern, welche nur mit Zinkstaub, nicht aber mit Zinkdämpfen in Berührung kommen, beobachtet man das Zinkfieber nach Hirt([23]) nicht. Der eben genannte Autor, welcher an sich selbst das Gussfieber zweimal durchgemacht hat, beschreibt dasselbe folgendermassen: „Wenige Stunden nach dem Giessen macht sich ein eigenthümliches unbehagliches Gefühl im ganzen Körper bemerkbar, mehr oder minder heftige Rückenschmerzen und allgemeine Abspannung nöthigen zum Aufgeben der gewöhnlichen Beschäftigung; während die Schmerzen bald an dieser, bald an jener Stelle auftreten, ist weder an Puls noch an Respiration etwas Auffälliges zu bemerken. In kurzer Zeit, gewöhnlich sofort nachdem Patient das Bett aufgesucht hat, stellt sich Frösteln ein, welches sich zu einem länger dauernden Schüttelfrost steigert. Nun erreicht der Puls innerhalb 1/2 bis 1 Stunde 100—120 Schläge in der Minute. Quälender Husten, verbunden mit einem wunden Gefühl auf der Brust, Stirnkopfschmerz treten auf. Sobald reichlicher Schweiss sich zeigt, beginnt das Stadium des Nachlassens, der Kranke fällt in einen mehrere Stunden dauernden Schlaf, aus welchem er genesen, oder wenigstens gebessert, aufwacht.“ Unter den Giessern giebt es viele, welche das Gussfieber 20 und mehr Mal überstanden haben. Gewöhnung an die einwirkende Schädlichkeit tritt höchst selten, wohl niemals ein; wer das Fieber einmal durchgemacht, hat die Aussicht auf jedesmalige Erneuerung desselben, wenn ein Guss vorgenommen wird. Bei den in Zinkhütten beschäftigten Arbeitern

ist das Zinkfieber nach Hirt höchst selten, viel häufiger bei denen, die neben Zink noch andere Dämpfe, z. B. Kupfer inhaliren (Messingarbeiter, Gelbgiesser u. s. w.). Es liegt deshalb der Gedanke nahe, dass man in dieser Krankheit eine acute, durch Zink-, Kupfer- und andere Dämpfe erzeugte Metallvergiftung vermuthen darf. Vergl. übrigens auch S. 100.

II. Ueber Zinkoxyd.

Ueber die Wirkung des Zinkoxyds, als eines schwer löslichen Präparates, finden wir in der Literatur sehr verschiedene, zuweilen einander widersprechende Angaben. Diese Widersprüche lassen sich nach Michaelis (37) dadurch erklären, dass es einigen Untersuchern nicht gelungen ist, die Anwesenheit des Zinks in den Ausscheidungen des Organismus nachzuweisen. Anderseits liess sich Heller (38), wie es Schlossberger (39) bewiesen hat, von den Resultaten seiner Analyse hinreissen und behauptete, dass das Zinkoxyd in den Magenflüssigkeiten vollkommen unlöslich sei und den Magendarmcanal unverändert passire, so dass es in derselben Quantität, wie es eingeführt wurde, im Koth wieder nachgewiesen werden könne. Es liess sich bei Einführung von 7,5 g Zinkoxyd nur eine Differenz von 0,25 g constatiren; der Harn war dabei zinkfrei. Die sehr genauen und höchst präcisen Untersuchungen aber von Werneck (40) an 15 gesunden Personen und an sich selbst, von Michaelis (37) an sich und Thieren, von Schlossberger (39) mit Analyse des Harns und Koths auf Zink, führten zu einer anderen Ansicht und erklärten in vielen Hinsichten die Wirkung des Zinks auf den thierischen Organismus.

1. Beobachtungen an Menschen.

a) Wir besprechen zunächst die nach innerlicher Einnahme beobachteten Wirkungen. Wie schon erwähnt, untersuchte Werneck (40) an sich selbst die Wirkung des Zinkoxyds. Zum ersten Mal nahm er 4mal des Tages 0,25 g Zinkoxyd; nach 2 Tagen nahm er zum zweiten Mal im Laufe von 10 Stunden 3,5 g. Die Symptome waren: Aufstossen, Uebelkeit, Schmerzen in der Herzgrube, Durst, kleiner, krampfhafter Puls, von Zeit zu Zeit Herzklopfen, momentanes Angstgefühl, Schwindel, fliegende Hitze, Kopfschmerz, Schluchzen, Krämpfe der Extremitäten; nach einigen Stunden traten flüssiges, galliges Erbrechen und flüssige Ausleerungen auf, welchen eine grosse Schwäche, allgemeine Abgeschlagenheit und unruhiger Schlaf folgten. Am folgenden Morgen schwanden nach einer reichlichen Ausdünstung alle Krankheitssymptome. Michaelis (37) fand, dass das auf nassem Wege dargestellte Zinkoxyd stärker wirkt, als das auf trockenem Wege dargestellte Präparat. Er machte vergleichende Untersuchungen an sich selbst und bekam folgende Resultate.

Nach der Einnahme von je 0,125 g im Laufe von 4 Tagen des auf nassem Wege dargestellten Präparates waren keine Veränderungen wahrzunehmen. Er

stieg mit der Dosis bis auf 0,2 g; nach dem dritten Pulver entstand Druck in der Herzgrube und Verminderung des Appetits. Bei 0,25 g entstand Hunger, Aufstossen, Uebelkeit, Verstopfung; am folgenden Tage trat bei derselben Dosis ausser Uebelkeit und Kopfschmerzen noch zweimal galliges Erbrechen ein. Er setzte das Mittel 14 Tage lang aus, um nach dieser Zeit eine gleiche Probe mit dem auf trockenem Wege dargestellten Zinkoxyd anzustellen: 0,125 g, 5 Tage lang genommen, blieben ohne Wirkung. Am 6. Tage vermisste er nach 0,2 g den täglichen Stuhlgang. Diese Gabe setzte er bis zum 12. Tage fort. Es erfolgten an dem 7. und 8. normale Stühle, Reiz im Magen; am 9., 10. und 11. Verstopfung und infolgedessen grosse Unbehaglichkeit, mangelnder Appetit. Am 13. Tage nahm er Morgens 0,3 g. Nach einer halben Stunde erfolgte Aufstossen, Durst und nach $1^1/_2$ Stunden ein Stuhl, anfangs fest, später flüssig. Nach Mittag folgte ein zweiter, ebenfalls dünner. Im Uebrigen befand er sich wohl, und gegen Abend kehrte der Appetit zurück. Am 14. Morgen nahm er 0,375 g. Die Folgen waren ebenso unbedeutend als Tags zuvor; der Durchfall blieb aus. Nur gegen Abend fehlte die Esslust, er fühlte sich müde, konnte aber nicht viel schlafen und wurde von grosser Neigung zum Strecken der Arme geplagt. Um 11 Uhr Morgens stellte sich ein dünner Stuhl ein, nach welchem alle Beschwerden verschwanden.

Experimentelle Untersuchungen an Menschen liegen ausser den von den genannten zwei Autoren vorgenommenen nicht vor; zuweilen gab aber schon der medicamentöse Gebrauch des Zinkoxyds in kleinen Dosen Gelegenheit, ganz dieselbe Symptomengruppe, wie sie von Werneck und Michaelis beschrieben worden ist, zu beobachten. Andererseits sind Fälle beschrieben worden, wo grosse Dosen von 1,2 g nach Barbier (41), von 2,0 g nach Herpin (42) und von 2,5 g nach Home (43) im Laufe eines Tages gebraucht wurden und nicht einmal Erbrechen hervorriefen.

Zum Schluss möchte ich einen von Dr. Bresse (44) beschriebenen Fall chronischer Zinkoxydvergiftung in Folge eines langen innerlichen Gebrauches desselben erwähnen. Ein Epileptiker verbrauchte in 5 Monaten etwa 200 g Zinkoxyd, ohne dass je Uebelkeit oder Erbrechen aufgetreten wären. Dafür wurde er aber bleich, abgezehrt, entstellt und befand sich in einer an Blödsinn grenzenden Abspannung. Anfangs war der Appetit und mit ihm später allmählig die Kräfte geschwunden. Die Zunge war stark belegt, der Unterleib geschwollen, die Beine bis zum Knie stark ödematös, eiskalt, die Haut pergamentartig. Es erfolgte bei geeigneter Behandlung Wiederherstellung. Die Epilepsie bestand fort. Dieser Fall steht aber in der Literatur ganz vereinzelt da.

b) Nachdem wir die Erscheinungen besprochen haben, welche nach Einführung des Zinkoxyds in den Magendarmcanal an Menschen beobachtet sind, kommen wir jetzt auf die Wirkung des inhalirten Zinkoxydstaubes. Dieser Zinkoxydstaub entsteht in sehr grossen Mengen bei der Zinkweissfabrication und bei Verhüttung der Zinkerze. Die Respirationsorgane bleiben bei der Zinkstaubinhalation völlig intact und ist das Eindringen desselben in die Lungen nach Hirt (23) bis jetzt noch nicht nachgewiesen. Dagegen finden wir in der Literatur mehrere Fälle einer Allgemeinintoxication nach Zinkoxydstaubinhalation beschrieben. So berichtet Bouvier (45) über einen Erkrankungsfall eines Arbeiters auf der Fabrik in Asnière, der mit Verpackung von Fässern mit Zinkoxyd und Reparatur dieser Fässer beschäftigt war. Landhouzy und Maumené (46) theilten der Akademie zu Rheims 6 Fälle von Zinkoxydvergiftung aus einer Fabrik mit, wo galvanisirter Eisendraht, der mit einer dicken Schicht von Zinkoxydstaub bedeckt

war, geschnitten und verpackt wurde. Das Erkrankungsbild bei solchen Vergiftungen ist folgendes: Appetitlosigkeit, metallischer Geschmack im Munde, Stomatitis, Ulceration der Mandeln, weisse Flecken am Zahnfleische, Speichelfluss, unangenehmer Geschmack im Munde, schneidender Schmerz im Abdomen und Durchfall oder Verstopfung. Was die Zeit der Erkrankung anbetrifft, so waren 3 Arbeiter nach 6—8 Tagen, 1 nach 15 Tagen und 2 nach 3wöchentlicher Arbeit an der Fabrik erkrankt. Sowohl Landhouzy und Maumené als Bouvier bezeichnen diese Krankheit als Zinkintoxication, nach der Analogie mit der mercuriellen und Bleiintoxication. Einige Monate nach seiner ersten Mittheilung berichtete Bouvier ([47]) der Akademie wiederum über 4 Krankheitsfälle, welche Arbeiter einer Zinkweissfabrik betrafen. Dieselben wurden von heftigem Leibschneiden, Erbrechen, Stuhlverstopfung befallen. Kein Fieber. Bouchut ([48]) machte vergleichende Untersuchungen über die Wirkung des Zink- und Bleiweisses auf die Gesundheit der Arbeiter und meint, dass das Zinkweiss vorgezogen werden muss, da die Anfälle der Zinkvergiftung gewöhnlich bald schwinden, ohne schädliche Folgen im Organismus zu hinterlassen, während bei der Bleivergiftung die Anfälle immer stürmisch sind und zuweilen mit dem Tode enden. In Paris kommen auf 300 Kranke mit Bleikoliken 11 Todesfälle. Einen sehr interessanten und genau beschriebenen Fall einer chronischen Vergiftung durch Zinkoxyddämpfe theilte Popoff ([49]) aus der Botkin'schen Klinik mit. Der Kranke, ein seit 12 Jahren in einer Broncegiesserei beschäftigter Arbeiter bemerkte jedesmal, wenn er nach Hause kam, einen weissen Anflug um die Lippen und Nasenlöcher, welcher von den niedergeschlagenen Zinkoxyddämpfen herrührte. Besonders im Winter, wenn in geschlossenen Räumen gearbeitet wurde, machten sich die Vergiftungserscheinungen geltend, welche sich in erster Linie auf eine Affection des Magens und Darmcanales bezogen. Es trat fast nach jeder Nahrungsaufnahme Erbrechen auf, welches von Sodbrennen und saurem Aufstossen begleitet war; die beim Aufstossen entweichenden Gase brannten beim Anzünden mit weisser Farbe und enthielten Wasserstoffgas. Dazu gesellten sich bisweilen heftige Durchfälle und kolikartige Zustände mit Krämpfen in den Extremitäten, besonders in den Waden. Einige Mal soll 6—10-tägige Stuhlverstopfung bestanden haben, wobei der Kranke von einem dumpfen Schmerzgefühl in der Nähe des Nabels gepeinigt wurde. Allmählig entwickelte sich hochgradige psychische Depression und unter allgemeiner Entkräftung trat eine Parese des rechten Beines und der rechten Hand ein. — Schon längere Zeit waren die Schleimhäute blass, die Haut fahlgrau und wenig elastisch und die Körpermusculatur theilweise, besonders auf der rechten Gesichtshälfte und den Extremitäten derselben Seite atrophirt. Die Tastempfindung war auf derselben Seite herabgesetzt, die Empfindung für Kitzel gesteigert. Dass diese Erscheinungen ausschliesslich dem Einflusse des Zinks zuzuschreiben waren und dass es sich also um eine chronische Zinkvergiftung handelte, wurde durch den Nachweis von Zink im Urin dargethan. Auch Hirt ([23]) beobachtete mehrere Zinkoxydarbeiter, welche in Folge ihrer Beschäftigung kachectisch geworden waren und an Entkräftung, Abmagerung, überhaupt an allen Zeichen eines schweren Magen- und Darmkatarrhes litten. Husemann ([25]) glaubt, dass die Verunreinigungen

des Zink mit Blei (bis 3,3 %) und Arsen (0,19 %) an der Schädlichkeit des Zinkoxydes und der Zinkdämpfe schuld sind.

2. Versuche an Thieren.

Experimentelle Untersuchungen mit dem Zinkoxyd an Thieren liegen uns nur in sehr geringer Zahl vor. Auch hier war es Michaelis (37), der zuerst die Wirkung des Zinkoxyds beschrieben hat, und seine sehr interessante Arbeit darüber ist fast die einzige bis zu unserer Zeit geblieben. Er experimentirte an Kaninchen, Katzen und Hunden, denen er theils das auf nassem, theils das auf trockenem Wege dargestellte Präparat verabreichte. Das auf nassem Wege dargestellte Präparat zeigte sich auch bei Thieren stärker wirkend. Ich erlaube mir, seine Versuche hier kurz wiederzugeben.

Zwei junge Kaninchen liessen nach 0,6 g Zincum oxydatum via humida parat. am 1. Tage kein Unwohlsein merken; am 2. Tage zeigten beide Thiere nach derselben Gabe grosse Unruhe; einige Tage darauf war das eine Kaninchen vollständig gelähmt, zuckte leicht mit den Extremitäten und starb noch am selben Tage, während das zweite Kaninchen zum Zustandekommen derselben Erscheinungen noch 0,6 g am dritten Tage brauchte. Bei einem dritten Kaninchen, das viel älter war, zeigte sich nach 3tägiger Eingabe des Mittels in Dosen von je 0,6 g keine Erscheinung; am 4. Tage bestand Empfindlichkeit der Magengegend und Neigung zum Nagen. Nach und nach magerte das Thier ab, wurde apathisch, liess sich alles gefallen und starb am 14. Tage.

Eine Katze bekam im Laufe von 3 Wochen täglich dasselbe Präparat in Dosen von 0,25—0,60 g und zeigte häufiges Erbrechen, Durchfall und zuweilen Krämpfe der Extremitäten, während eine zweite Katze bei täglichen Dosen von 0,25 g 14 Tage lang beobachtet, nur Erbrechen und Durchfall wahrnehmen liess, Drei andere Katzen, die täglich mit je 0,2—0,3 g Zincum oxydatum via sicca parat. im Laufe von 8—28 Tagen gefüttert wurden, zeigten zuweilen Durchfall und sehr selten eintretendes Erbrechen.

Ein Hund verbrauchte im Laufe eines Monats 20 g Zincum oxydatum via humida parat. Symptome waren: Erbrechen und constanter Durchfall. Allmählig wurde das Thier immer matter, hinfälliger und magerte sehr stark ab. Ein zweiter Hund erhielt 4 Monate lang in steigender Dosis Zincum oxydatum via sicca parat., im Ganzen 75 g. Ausser Erbrechen, das erst nach Dosen über 0,5 g eintrat, wurde das Thier häufig von Zuckungen erfasst; auch eine Steifigkeit der Extremitäten und eine Neigung, dieselben zu strecken, liessen sich am Hunde beobachten.

Bei der Section dieser Thiere fand Michaelis (37) im Magen entweder eine leichte Anätzung der Schleimhaut, zuweilen von einem Schorfe bedeckt, oder die Zeichen localer Entzündung und Ulceration in Form von Erosionen und Geschwürchen. Bald stellten diese runde Grübchen von Hirsekorngrösse und darüber dar, bald zeigten sie sich als längliche Streifen, die an den Falten der Schleimhaut verliefen. Auch in der Tiefe zeigten die Geschwürchen Differenzen; es waren oft nur ganz superficielle Ulcerationen; oft aber reichten sie bis in das submucöse Zellgewebe. Da, wo Ulceration noch nicht eingetreten war, bemerkte man braune Flöckchen, Krümchen von geronnenem Blut, die den (unter der Lupe) mit gezackten, verflachten und injicirten Rändern versehenen Vertiefungen adhärirten. Die Schleimhaut der Umgebung zeigte dabei schwachen Katarrh. Der übrige Theil des Darmcanals war weit weniger ergriffen als der Magen, da das Zinksalz schon als Albuminat in den Darmschlauch gelangt war. Die Leber wurde nur bei solchen Thieren, welche sich vom Uebermasse des Giftes nicht durch Erbrechen befreien konnten, verändert und zwar vergrössert gefunden. Die Milz war nur zuweilen dunkler und compacter, kaum vergrössert. Das Pankreas war normal. In den Lungen waren zuweilen Granulationen, die an der Basis der Lobuli sassen, zu bemerken, ähnlich den Miliartuberkeln. Sie enthielten deutliche Zinkspuren.

Vierzig Jahre lang waren diese Untersuchungen von Michaelis die einzigen in der Literatur vorhandenen über die Wirkung des Zink-

oxyds. Erst am Ende des vorigen Jahres erschien darüber eine zweite Arbeit von d'Amore (50), die ich leider nur in Form eines Referates bekommen konnte. Dieser Autor reichte Hunden Gaben von 0,5 bis 1 g Zinkoxyd pro Tag zwei Wochen lang. Die Symptome waren: häufiges Brechen, Schwäche der Locomotion, Magerwerden, Verminderung des Urins, Hämoglobinurie, Albuminurie. Die Autopsie ergab, dass die Vergiftung mit Zink unmittelbar neben die mittelst Phosphor und Arsenik eingereiht werden muss.

Was die Zinkoxydvergiftungen bei unseren Hausthieren anbetrifft, so sind sie nach Fröhner (51) sehr selten. Früher sollen sie häufiger vorgekommen sein als jetzt, und zwar namentlich in der Nähe von Zinkhütten und Hüttenrauchbezirken. Solch einen Fall finden wir bei Kobert (52) beschrieben: Schweine, welche in der Nähe von Zinkhütten weideten, erkrankten dadurch subacut. Die Symptome bestanden in Abmagerung, Anämie, Mattigkeit, schwankendem Gange, Durchfall, Appetitlosigkeit, Stöhnen. Nach 6 Wochen erfolgte der Tod. Die Section ergab hochgradige „Schrumpfung“ des Darmcanals und weissliche Verfärbung der Magenschleimhaut.

3. Resorption, Excretion und Wirkungen des Zinkoxyds auf die einzelnen Organe.

Die Lösung dieser Fragen haben wir wiederum namentlich den Untersuchungen von Michaelis (37) zu verdanken. Dass das Zinkoxyd wirklich resorbirt wird, ist von Schlossberger (39) und Michaelis (37) durch die Harnanalyse und von Lewald (53) durch die Milchanalyse bewiesen. 4—18 Stunden nach der Einnahme von 1 g Zinkoxyd konnte Lewald dasselbe in der Milch nachweisen; es schwindet aber darin ebenso schnell, so dass nach 58—60 Stunden keine Spur mehr vom Zinkoxyd in der Milch nachgewiesen werden konnte. Schlossberger (39) fand das Zink im Harn in vielen Fällen, aber nicht immer; er meint, dass dies von der seit der Einnahme des Zinks verflossenen Zeit, von der zur Untersuchung verwandten Harnmenge und endlich noch davon abhänge, dass das Zink mit Intermissionen ausgeschieden wird. Auch d'Amore (50) ist es jedesmal gelungen, Zink im Harn und im Blute nachzuweisen. Es ist demnach die Resorbirbarkeit des Zinkoxyds vom Magendarmcanal aus eine feststehende Thatsache. Es wird aber das Zinkoxyd nach Michaelis (37) nie als solches im Magen resorbirt; es muss vielmehr zuerst eine lösliche Verbindung eingehen. Im Magen findet es aber entweder freie Salzsäure oder Milchsäure und bildet mit ihnen das energisch wirkende Chlorzink oder das schwach wirkende milchsaure Zink. Beide Verbindungen werden schon im Momente ihrer Entstehung von den vorhandenen Proteinstoffen zerlegt. Es entstehen Albuminatniederschläge, welche sich zum Theil in der freigewordenen Säure, zum Theil in der des Magens auflösen und in diesem Zustande resorbirt werden. Das gebildete Zinkalbuminat ist leicht löslich im Magensafte, in schwacher Salz- und Milchsäure, am schwierigsten löslich in Alkalien, unlöslich in kaltem und warmem Wasser und im Ueberschusse des Eiweisses. In Berührung mit der Magenschleimhaut bewirkt das

Zinkalbuminat eine Verengerung der Capillaren und der Ausführungsgänge der Pepsindrüsen. Seine adstringirende Eigenschaft vermindert die Secretion der Magenschleimhaut. Dieselbe Wirkung findet auch im Darmcanale statt, wo das Albuminat, soweit die Alkalien nur in geringer Quantität vorhanden sind, gelöst bleibt. Als Folge der verminderten Secretion aber tritt Verstopfung ein. Eine zweite Ursache der Verstopfung soll nach Eulenburg (14) auch die lähmende Wirkung des Zinks auf die Musculatur der Darmwandungen sein. Brücke (14) meint dagegen, die Muskelsubstanz bleibe erregbar und nur die intermusculären Nerven, welche bei mangelhafter Blutzufuhr seitens der nach Henle angeblich in Krampf begriffenen, also verengten Gefässe, unvollständig ernährt würden, seien gelähmt. Viel schwieriger ist der zuweilen eintretende Durchfall zu erklären. Vielleicht, sagt Köhler (14), spielen dabei die zufälligen Eigenschaften des Darminhalts eine Rolle, indem sie eine reflectorische, peristaltische Bewegung des Darmes verursachen. Die Aufnahme der gelösten Zinkverbindungen geschieht allein durch die Venen. Michaelis (37) untersuchte den Inhalt des Ductus thoracicus von 4 Pferden, die mit Zinkblumen zu verschiedenen Zeiten vor der Tödtung gefüttert waren (1½—3 Stunden zuvor). Es gelang ihm in keinem Falle, das Zink in demselben nachzuweisen. Dagegen fand er im Blut der Pfortader eines dieser Pferde, welches 12 und 4 Stunden zuvor 22,5 g des Präparates genossen hatte, deutlich nachweisbare Spuren von Zinkverbindungen. Die Resorption des Zinkalbuminats im Magen geht rasch vor sich. Rosow (54) führte einem Hunde aus Zinkoxyd frisch dargestelltes Zinkalbuminat durch eine Magenfistel ein und fand nach 11 Stunden dasselbe im Magen nicht mehr; dasselbe geschieht mit dem trockenen Albuminat. Das resorbirte Albuminat wird mit dem Blutstrome zu den verschiedenen Organen getragen. Ob dabei das Blutplasma oder die Blutkörperchen als Vehiculum fungiren, mag dahingestellt bleiben. Nach dem stets wiederkehrenden Gebrauch des Zinkoxyds gewöhnt sich der Organismus scheinbar an die Aufnahme des Zinksalzes, wenigstens bleiben die ersten Erscheinungen aus, aber mit ihrem Ausbleiben wird zugleich der Grund zu einer intensiven Allgemeinwirkung gelegt. Die Ernährung des Organismus wird gestört, die Muskeln magern ab und werden schlaff, es tritt ein Zustand von Anämie und Marasmus ein. Das Blut verliert einige seiner Bestandtheile, hauptsächlich das Fibrin. Bei Michaelis (37) finden wir eine tabellarische Zusammenstellung der chemischen Analyse des Blutes dreier Hunde, von denen zwei einige Zeit lang mit Zinkoxyd gefüttert wurden, der dritte aber keins bekam.

	Blut eines Hundes, der gar kein Zinkoxyd bekam	Blut eines Hundes, der in 4 Monaten 75 g Zinkoxyd verschluckte	Blut eines Hundes, der in 30 Tagen 20 g Zinkoxyd erhielt
Wasser	76,221 %	82,130 %	80,530 %
Cruor	17,757 „	13,680 „	15,151 „
Albumen	5,439 „	4,650 „	4,123 „
Salze	0,391 „	0,340 „	0,314 „
Fibrin	0,192 „	0,099 „	0,100 „

Kleine und ganz grosse Dosen wenige Male wiederholt, geben bei Hunden nach Michaelis ([37]) keine Veränderung des Blutes. Die ersten verschwinden ohne alle sichtbare Wirkung, die zweiten werden gewöhnlich durch Erbrechen entleert, bevor ein erheblicher Theil resorbirt ist. Mittlere Dosen wirken bei anhaltendem Gebrauche stark, da sie fast ganz in Lösung gebracht und resorbirt werden. Sie zeigen am frühesten die Erscheinungen, welche vom Blut ausgehen, gewöhnlich schon nach dem Genuss einiger Gaben. Zuerst machen sie sich, nach Michaelis ([37]), durch erhöhten Druck im Gefässsystem, durch kräftigeren oder schnelleren Herzschlag bemerkbar. Der Puls wird krampfhaft, ein Gefühl von Bangigkeit ist nicht zu verscheuchen, Schwindel tritt ein, die Athemzüge sind kurz und vermehrt.

Was die Ablagerung des per os eingeführten Zinkoxyds anbetrifft, so fand Michaelis ([37]) dasselbe mehrfach in der Leber und Galle in grossen Mengen, viel seltener dagegen in Lungen, Milz, Nieren und Herz. Was das erstgenannte Organ anlangt, so möchte ich hervorheben, dass er zwar in der Leber einer Katze, welche einer 3wöchentlichen Behandlung ausgesetzt war, Zink quantitativ bestimmen konnte, aus der Leber zweier monatelang mit Zinkoxyd vergifteten Hunde aber nur soviel Zink zu gewinnen im Stande war, dass es eben nur zum qualitativen Nachweise desselben ausreichte, sowie dass er in den Knochen (Tarsus) dieser Thiere nie Zink nachweisen konnte.

III. Ueber Zinkchlorid.

Innerlich genommen wird das Chlorzink im Magen vom Eiweiss zersetzt, das sich dabei bildende Zinkalbuminat wird theilweise resorbirt und gelöst.

Hufeland ([40]) sah nach mässigen Dosen Chlorzink leicht Magenschmerzen, Uebelkeit, Erbrechen, Beängstigungen, kurzen Athem, kleinen und schnellen Puls, kalte Schweisse, Ohnmachten und Convulsionen eintreten. In grösseren Mengen und starker Concentration verschluckt, kann Chlorzink zu ausgedehnter Zerstörung, welche auch in die unteren Partien des Darmes sich erstrecken kann, mit den Symptomen der Gastroënteritis führen und raschen Tod durch Collaps oder längeres Leiden im Gefolge haben. Die ätzende Wirkung des Chlorzinks beruht auf seiner starken Wasseranziehung und Bildung von Albuminaten mit dem Eiweiss des betreffenden Gewebes; es wirkt deshalb auf alle Gewebe und zwar desto energischer, je weicher dieselben sind. Die Geschichte der Chlorzinkvergiftungen ist nicht reich an Beobachtungen. Die Vergiftungsfälle tragen alle den Character von Zufall oder Unvorsichtigkeit und kommen auf dem festen Lande Europas ziemlich selten vor. In England dagegen sind die Chlorzinkvergiftungen viel häufiger. Die Ursache derselben ist in dem weit verbreiteten Gebrauche von Desinfectionsflüssigkeiten zu suchen, welche eine concentrirte Chlorzinklösung enthalten. Man benutzt dort besonders Sir William Burnett's desinfecting fluid (Zinkchlorid

in 1—2 Th. Wasser), womit man Zimmer, Wäsche und selbst Personen besprengt, und welche man in Aborte und Latrinen schüttet, um die in Zersetzung begriffenen Stoffe zu coaguliren ([55]). Diese Flüssigkeit wird in den Apotheken in Flaschen aufbewahrt, die grosse Aehnlichkeit mit denjenigen haben, in welchen alle übrigen Arzneien verabfolgt werden. In dieser Aehnlichkeit der Arzneiflaschen und in Unvorsichtigkeit ist wahrscheinlich die Ursache der meisten Vergiftungsfälle in England zu suchen. Eine Zusammenstellung der Literatur der Chlorzinkvergiftungen bis zum Jahre 1860 finden wir bei Dr. Honsell ([56]), der auch selbst einen acuten Vergiftungsfall durch Chlorzink beobachtet hat. Von 17 von ihm gesammelten Fällen waren 9 mit tödtlichem Verlauf. Rechnen wir noch den Honsell'schen Fall hinzu, so war gerade die Hälfte der Vergiftungsfälle tödtlich. Honsell ([56]) theilt die Vergiftungssymptome in zwei Gruppen ein. Zur ersten gehören die Symptome, die gleich nach der Einnahme des Giftes auftreten; zur zweiten die Symptome, welche bei chronischem Verlaufe des Processes zu beobachten sind.

Zur ersten Gruppe gehören: 5—10 Minuten, zuweilen sogar sofort nach der Einnahme des Chlorzinks, heftiges Erbrechen. Das Erbrochene besteht aus Speisetheilen, wenn solche sich noch im Magen befinden, mit Beimischung einer schaumigen Flüssigkeit, oder aus einer schaumigen Flüssigkeit mit Blut verfärbt. Die weiteren Symptome sind Brennen im Munde, Schlunde und Oesophagus, ein schneidender Schmerz und Hitzegefühl in der Magengegend. Die Schleimhaut der Mundhöhle war zuweilen leicht geröthet, geschwollen, Epithel derselben verletzt. In 6 Fällen trat nach 10—30 Minuten Durchfall ein und dauerte einige Tage; die Ausleerungen enthielten zuweilen Schleim, Stücke der Darmschleimhaut und waren von kaffeebrauner Farbe. Zu diesen Symptomen gesellen sich bald: allgemeine Schwäche, kleiner krampfhafter Puls, Schwindel, Pupillenerweiterung, Wadenkrämpfe, Kälte der Extremitäten, Schluchzen, kalter Schweiss, comatöser Zustand; darauf trat entweder der Tod nach einigen Stunden ein, oder die Vergiftung nahm einen chronischen Verlauf.

In der zweiten Gruppe der Symptome waren, nach einer scheinbaren Besserung des Zustandes der Patienten, plötzlich auftretende Appetitlosigkeit, erhöhte Empfindlichkeit des Magens, Schmerz in der Herzgrube, Uebelkeit und zuweilen blutiges Erbrechen wahrzunehmen. Nach 3—12 Wochen tritt entweder vollkommene Genesung ein, oder Tod unter den Symptomen des blutigen Erbrechens, blutigen Durchfalls, Meteorismus und plötzlichem Kräfteverfall, oder unter heftigem Erbrechen und Schmerzen an einer bestimmten Stelle des Magens.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die bei der Section zu finden waren, werden von Honsell gleichfalls in zwei Gruppen eingetheilt, und zwar rechnet er zur ersten diejenigen, die als Folgen der acuten Vergiftung, und zur zweiten solche, die als Folgen des chronischen Verlaufes des Processes zu betrachten sind.

Befunde der ersten Gruppe. In den leichten Fällen entweder gar keine Veränderungen der Schleimhaut der Lippen, Zunge, des Schlundes und Oesophagus, oder eine Trübung und Anämie derselben. In schweren Fällen ist die Schleimhaut hyperämisch, geschwollen, an einigen Stellen ulcerirt. Der Magen ist an der äusseren Oberfläche von einem Netz hyperämischer Gefässe bedeckt, seine Wände sind compacter, die Schleimhaut geröthet, stellenweise erweicht und ulcerirt. Die Schleimhaut des Duodenums und des Dünndarms hyperämisch. Bauchfell in der Mehrzahl der Fälle hyperämisch. Hyperämie der weichen Hirnhäute, Lungen und Nieren war zuweilen auch wahrzunehmen.

Befunde der zweiten Gruppe. Die Schleimhaut des Mundes, Schlundes und Oesophagus blass, im unteren Drittel des letzteren zuweilen von kleinen Ulcerationen bedeckt. Die Magenschleimhaut gequollen, schiefer-

grau; kleine Ulcerationen, oder perforirende Geschwüre, oder endlich Narben der geheilten Geschwüre bedecken dieselbe. In dem von Honsell selbst beobachteten acuten Falle kamen noch zwei andere Symptome hinzu, die von anderen Beobachtern unerwähnt blieben: Cyanose der Hautdecken und Veränderung der Harnausscheidung, die darin bestand, dass sie am ersten Tage ganz ausblieb und in den darauf folgenden 5 Tagen vermindert war. Die Menge schwankte zwischen 490—790 und 1480 ccm. Der Harn war anfangs von neutraler und darauf von alkalischer Reaction. Er enthielt Eiweiss, chlor- und schwefelsaure Salze, Epithelialcylinder und Blutkörperchen. Die Cyanose dauerte bis zum 4. Tage; die Ursache derselben meint Honsell in starkem Wasserverlust des Körpers in Folge massenhaften Erbrechens und reichlicher flüssiger Ausleerungen suchen zu müssen.

Eine zweite sehr interessante Zusammenstellung der Literatur sowohl der Chlorzinkvergiftungen als auch der durch andere Zinksalze bewirkten finden wir in der Inauguraldissertation von Albrecht Helpup (57).

IV. Ueber Zinksulfat.

In verdünnter Lösung wirkt das schwefelsaure Zink auf die Haut und Schleimhäute adstringirend, indem es die Secretion vermindert; in stärkerer Lösung ruft es Erbrechen hervor, in concentrirter aber wirkt es ätzend und ruft locale Entzündung und Zerstörung des Gewebes hervor. Diese adstringirende und ätzende Wirkung des schwefelsauren Zinks hängt von seiner Eigenschaft ab, mit dem Organeiweiss Albuminate zu bilden, welche im Ueberschusse des schwefelsauren Zinks, in alkalischen und sauren Flüssigkeiten löslich sind. Kleine Quantitäten schwefelsauren Zinks zersetzen sich im Magen bei Anwesenheit von Chlornatrium zu Chlorzink, welcher sich mit den Eiweisssubstanzen zu Albuminat verbindet. Das schwefelsaure Zink ist ein starkes Emeticum und kann ohne schädliche Folgen in grossen Dosen gereicht werden, wenn nur die Möglichkeit des Erbrechens unbehindert bleibt. Kommt aber das Erbrechen aus irgend welchem Grunde nicht zu Stande, so wird das schwefelsaure Zink als Albuminat resorbirt und vom Blutstrome nach allen Organen hingetragen. Es sind aber grosse Gaben des schwefelsauren Zinks nöthig, um ein Thier in 15—18 Stunden zu tödten, da die Wirkung desselben von geringer Intensität ist (Orfila) (24). Bei innerlichem Gebrauche grosser Dosen sind folgende Erscheinungen wahrzunehmen: scharfer, adstringirender Geschmack, Gefühl des Zusammengeschnürtwerdens des Schlundes, Uebelkeit, reichliches Erbrechen, häufige flüssige Ausleerungen, Schmerzen in der Herzgrube und im ganzen Abdomen, erschwerte Athmung, beschleunigter Puls, Blässe des Gesichts, Kälte der Extremitäten; ausserdem Pupillenerweiterung, Sensibilitätsverlust, Schwäche der Bewegungen und Paralyse der quergestreiften Musculatur. Wibmer (40) citirt in seinem Buche Orfila's Untersuchungen an Hunden, aus welchen ersichtlich ist, dass bei innerlicher Darreichung von 4,0—30,0 g schwefelsauren Zinks in wässeriger Lösung die Thiere nach einige Male aufgetretenem Erbrechen sich noch am selben Tage erholten. Wenn aber nach Einführung von 30,0—37,5 g schwefelsauren Zinks der Oesophagus unterbunden wurde, so trat etwa nach 10 Minuten

Brechneigung ein, welcher einige flüssige Ausleerungen folgten. Nach 4 Stunden traten erschwerte Athmung und allgemeiner Kräfteverfall ein und nach 15—18, zuweilen aber erst nach 30 Stunden erfolgte der Tod. Bei Einspritzung in die Drosselvene eines Hundes einer wässerigen Lösung von 1,25—2,50 g schwefelsauren Zinks auf einmal trat nach 5—20 Minuten, zuweilen aber nach einigen Secunden, heftiges Erbrechen ein, dem entweder in den folgenden Tagen eine Herstellung des Thieres folgte, oder es erfolgte bald nach dem Erbrechen ein ruhiger, schlafähnlicher Tod. Bei der Section dieser Thiere fand man: leichte Röthung der Gewebe, die mit Zink in Berührung kamen; zuweilen Blutextravasate auf der Magendarmschleimhaut. Was die Vergiftung mit schwefelsaurem Zink bei Menschen anbetrifft, so ist sie von allen Vergiftungen mit Zinksalzen am bekanntesten; sie kommt am häufigsten vor und ist auch einigermassen von forensischer Bedeutung, da ausser einigen Fällen in Folge des Gebrauches übertrieben hoher medicinaler Dosen und solcher, wo Zinkvitriol mit Zucker oder Limonadepulver verwechselt wurde, verschiedene Fälle existiren, wo Zincum sulfuricum absichtlich zu Mord- und Selbstmordzwecken diente. Eine Zusammenstellung der meisten dieser Fälle findet sich bei Helpup ([57]).

Ausser den beschriebenen älteren Untersuchungen über die Wirkung des Zinksulfats existiren darüber noch neuere experimentelle Beobachtungen von Testa ([58]). Leider war mir diese Arbeit im Orginal nicht zugänglich, so dass ich mich mit einem Referat desselben begnügen musste: Nach Testa's Versuchen an Kalt- und Warmblütern soll das Zink eine auffällige Wirkung auf die Circulation besitzen, indem es in einem I. Stadium die Energie der Systole herabsetzt und den arteriellen Druck erniedrigt und in einem II. Stadium auf die Blutgefässe reizend wirkt und deren Lumen verkleinert, wodurch der arterielle Blutdruck sich aufs Neue hebt und der Puls etwas kräftiger wird. Die eigentliche Herzwirkung scheine auf die intracardialen Endigungen des Vagus gerichtet, die periphere Wirkung, welche auch bei curaresirten Thieren sich zeige, auf die Gefässwandungen selbst. Von diesen circulatorischen Wirkungen, von welchen übrigens bei Fröschen und Kröten die auf das Herz gerichtete weit prägnanter hervorträte als bei Säugethieren, so dass bei ersteren diastolischer Herzstillstand bereits vor vollständigem Absterben einträte, leitet Testa auch die Störungen der Sensibilität und Motilität her, welche im Laufe der Intoxication bis zur Anästhesie resp. Paralyse gehen. Bei Fröschen beginnt die Abstumpfung der Sensibilität an den Hinterbeinen, geht dann auf Rumpf und Vorderbeine über, später auf den Kopf und schliesslich auf den Bulbus; zuerst schwindet die tactile Sensibilität, dann die Schmerzempfindung und schliesslich die Wahrnehmung electrischer Reize. Die beim Meerschweinchen beobachteten Convulsionen in Folge gesteigerter Sensibilität und Reflexaction sind vermuthlich auf die örtliche Reizung zu beziehen, welche die von Testa benutzte Zinksulfatlösung ohne Zweifel hervorruft. Dass die Herzwirkung bei Fröschen auch eintritt, selbst wenn die Lösung an den Hinterschenkeln applicirt wird, verdient hervorgehoben zu werden. Herzwirkungen bei Säugethieren treten nur bei Infusion hervor.

V. Ueber Zinkacetat.

Die Wirkung des essigsauren Zinks auf den Organismus ist mit der des schwefelsauren fast identisch, es reizt nur weniger den Anfang des Verdauungstractus und bewirkt weniger Erbrechen. Die Vergiftungen mit essigsaurem Zink sind hauptsächlich zufällige, beim Gebrauch von Speisen oder Getränken, die in Zinkgefässen bereitet wurden, und sind nach Husemann ([25]) durch Uebelkeit, Erbrechen und Koliken characterisirt. Nach Devaux und Dejaer ([24]) soll der Gebrauch von 2,0—4,0 g citronen- und essigsauren Zinks ohne besondere Wirkung auf den Organismus bleiben. Die Untersuchungen vieler anderer Beobachter haben dies jedoch vollkommen widerlegt. Die Wirkung des essigsauren Zinks auf den thierischen Organismus wurde von C. Falck ([59]) in Marburg sehr eingehend untersucht. Er experimentirte ausschliesslich an Tauben und Kaninchen. Die Resultate dieser Untersuchungen sind folgende:

1. Wird eine Lösung von essigsaurem Zinkoxyd tropfenweise zu Eiweiss gesetzt, so entsteht ein im Ueberschusse des Fällungsmittels lösliches Coagulum.

2. Wird dieselbe zu Milch getröpfelt, so entsteht eine Gerinnung, die im Ueberschusse des Fällungsmittels nicht löslich ist.

3. Mit Eiweiss bildet das Zinkoxyd zwei Verbindungen: eine in Wasser unlösliche und eine darin lösliche. Erstere kann durch Zusatz von Zinksalz in die letztere verwandelt werden; die in Wasser lösliche Verbindung des Zinksalzes mit dem Eiweiss geht auf Zusatz von Eiweiss in die unlösliche Verbindung über.

4. Mit dem Caseïn der Milch bildet das essigsaure Zinkoxyd eine in Wasser unlösliche Verbindung.

5. In Berührung mit Geweben beziehentlich Organen todter Thiere zeigt das essigsaure Zink wenigstens folgende drei Wirkungen: es hindert die Fäulniss, wirkt also antiseptisch, es entzieht den Geweben Wasser und verbindet sich mit den albuminösen Stoffen der Organe.

6. Werden Organe oder Gewebe mit Eiweiss oder Caseïn in eine Lösung von essigsaurem Zink gelegt, die nicht gar zu reich an Salz ist, so entsteht Gerinnung des Eiweisses und Caseïns; die Organe nehmen dann eine andere Farbe, Härte und Consistenz an.

7. Die Einführung von essigsaurem Zink in den Kropf einer im nüchternen Zustande getödteten Taube hat zur Folge, dass die Häute des Kropfes und der unterkropfigen Speiseröhre angeätzt werden.

8. 1,0 g und mehr in den Magen eines mittelgrossen Kaninchens gebracht, bewirkt den Tod in weniger als 24 Stunden. Im Magen und Dünndarm findet man Anätzung und Entzündung. Im Verlaufe der Vergiftung zeigt sich bisweilen Abgang dünner oder flüssiger Massen, immer Störung der Respiration und Circulation, Sinken der Kräfte und der Körpertemperatur, zuweilen spasmodische Erscheinungen und kurz vor dem Tode Luftschnappen und Erscheinungen von Paralyse. Die nächste Todesursache scheint Herzlähmung zu sein. Letztere hat höchstwahrscheinlich ihren Grund in der Aufnahme von in Wasser löslichen Verbindungen des essigsauren Zinks mit Eiweiss in das Blut, die sich höchstwahrscheinlich in den ersten Wegen bilden.

9. Die Einführung von 0,5 g und mehr in den Kropf einer gesunden, nüchternen Taube bewirkt den Tod in weniger als 24 Stunden, wenn durch Unterbindung der Speiseröhre das Ausbrechen des eingeführten Salzes verhütet wird. Die Intoxication verläuft in zwei scharf begrenzten Stadien. Im ersten stehen die Tauben auf den Füssen und vermögen sich noch auf der Stange zu erhalten, mit dem Beginn des zweiten hört dieses Vermögen auf, sie liegen auf der Brust. Uebrigens kommen im Verlauf der Intoxication vor: Uebelkeit, Brechanstrengungen, Durchfall, Störung der Respiration, Abnehmen der Körperkräfte und der Temperatur des Körpers, Krämpfe und Paralysen. In den Leichen der Thiere bemerkt man Zeichen der Anätzung und Entzündung im Kropf, in der unterkropfigen

Speiseröhre und im Darme. Die nächste Ursache des Todes ist Herzlähmung in Folge der Resorption von Verbindungen des Zinksalzes mit Eiweiss.

10. Ein Gemisch von 1,0 g essigsauren Zinks mit 10,0 ccm Wasser und 5,0 ccm Hühnereiweiss wirkt, wenigstens bei Tauben, nicht anders als eine Lösung von 1,0 g essigsauren Zinks in 10,0 ccm Wasser. Jenes Gemisch tödtet ebenso schnell und unter denselben Erscheinungen.

11. Ein Gemisch von 1,0 g essigsauren Zinks mit 10,0 ccm Wasser und 30 ccm Hühnereiweiss wirkt, wenigstens bei Tauben, nicht giftig.

12. Bei acuten Vergiftungen mit essigsaurem Zinkoxyd kann Eiweiss als Antidot benutzt werden, muss aber, wenn es die Wirkung des Giftes aufheben soll, in grosser Menge gegeben werden.

Meihuizen(60) untersuchte an Fröschen die Wirkung des essigsauren Zinkoxyds auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks. Er beobachtete dabei Folgendes: nach kleinen Dosen von 3—10 mg Zinkacetat tritt bei Fröschen eine Herabsetzung der Reflexe nach 1—5 Stunden ein. 15—20 mg Zinkacetat bewirken schon nach einer Stunde ein vollständiges Schwinden der Reflexe. Die Wirkung ist nach Meihuizen eine centrale.

Mazkewitz(21) fand bei seinen Untersuchungen an Hunden, denen er subcutan eine wässerige Lösung von auf seine Reinheit geprüftem essigsaurem Zink injicirte, folgende Symptome:

1. Bei subcutaner Injection einer Lösung von 2,0 g essigsauren Zinkoxyds trat nach 30 Minuten eine Beschleunigung der Respiration ein; der Herzschlag wurde kräftiger, bis 120 Schläge in der Minute. Erhöhung der Temperatur um 0,6° C., am folgenden Tage Appetitlosigkeit, verminderte Harnabscheidung, Verstopfung, Durst und Pupillenerweiterung.

2. Bei einmaliger subcutaner Injection von 3,0, 5,0, 6,5 g essigsauren Zinks waren zu beobachten: Beschleunigung der Respiration bis auf 60—80 in der Minute; Beschleunigung der Herzthätigkeit auf 120, 132 und 140 in der Minute. Die Temperatur in den ersten 2 Tagen stieg gewöhnlich, um am 3. oder 4. Tage einen Abfall von 0,5—0,7° C. zu erleiden; ausserdem Appetitlosigkeit, starker Durst, zuweilen Brechneigung, Speichelfluss, in den ersten Tagen eine Verminderung der Harnausscheidung, Verstopfung, Pupillenerweiterung, Schwindel, Trägheit der Bewegungen, temporäre Herabsetzung der Sensibilität und Reflexthätigkeit. In einem Falle trat nach Injection von 5,0 g essigsauren Zinks eine so hochgradige Herabsetzung der Sensibilität an den hinteren Extremitäten, Schwanze, Rücken und Ohren ein, dass nicht nur Nadelstiche an diesen Stellen, sondern sogar Einschnitte mit der Scheere vom Thiere nicht wahrgenommen wurden; an den vorderen Extremitäten dagegen blieb die Sensibilität vollkommen erhalten. Am folgenden Tage waren sowohl die Sensibilität als auch die Reflexthätigkeit vollkommen normal.

3. Erbrechen, Krämpfe und Erscheinungen der Paralyse wurden von Mazkewitz kein einziges Mal beobachtet.

Der pathologisch-anatomische Befund bei der Section war folgender. An den Injectionsstellen örtliche Schwellung und Entzündung mit oder ohne Eiterung. Zuweilen Hyperämie und Trübung der weichen Hirnhaut, Hyperämie der Gefässe an der Hirnbasis. Hyperämie der Lungen, am häufigsten in den unteren Lappen; der rechte Herzventrikel durch schwarze Blutgerinnsel erweitert. Leber vergrössert und hyperämisch, leichte Zerreisslichkeit des Gewebes beim Fingerdruck. Milz dichter und dunkler als gewöhnlich. Nieren hyperämisch. Am Magen und Darm keine besonderen Veränderungen. Mässige Leichenstarre.

Chemischer Nachweis. Die quantitative Bestimmung des Zinkoxyds im essigsauren Zink geschah durch Fällung des Zinks mit chemisch reinem kohlensauren Natron und Bestimmung als Carbonat. 24 Stunden nach der letzten Injection wurden die Thiere getödtet. Die Section derselben wurde 24 Stunden nach dem Tode gemacht. Der chemischen Untersuchung unterlagen: 1. Gehirn mit seinen Häuten, 2. Lungen und Herz, 3. Leber und Milz, 4. Magen, ein Theil des Duodenum und Pankreas, 5. Nieren und Harnblase, 6. in den Fällen, wo die Harnblase Urin enthielt, wurde sie besonders untersucht, 7. Darm, 8. Musculatur, 9. Galle, 10. Harn beim Leben des Thieres gesammelt, 11. Koth, 12. Haut und

13. Knochen. Die zu untersuchenden Organe und Leichentheile wurden bis zur Analyse in dicht verkorkten Büchsen aus dickem Glase bei 15° C. aufbewahrt. Die Zerstörung der organischen Massen geschah nach der Methode von Fresenius und Babo durch Chlorentwickelung aus chlorsaurem Kali und Salzsäure. Die nach der Zerstörung erhaltene schwach saure Flüssigkeit wurde, um vom Eisen befreit zu werden, mit einer genügenden Quantität reinen, verdünnten kohlensauren Baryts in der Kälte versetzt und 24 Stunden stehen gelassen; es bildete sich dabei gewöhnlich ein Niederschlag, aus Eisenoxydhydrat und dem Ueberschuss des kohlensauren Baryts bestehend. Die Flüssigkeit wurde darauf durch Filtration vom Niederschlage befreit, der niemals Zink enthielt. Das Filtrat wurde, um vom Ueberschusse des Baryts befreit zu werden, mit Schwefelsäure versetzt, 24 Stunden stehen gelassen und filtrirt. Die Flüssigkeit wurde auf $^1/_3$ ihres ursprünglichen Volumens eingedampft und mit concentrirtem kohlensaurem Natron bis zur alkalischen Reaction versetzt; es bildete sich dabei meistentheils ein reichlicher, voluminöser, weisser Niederschlag aus basisch-kohlensaurem Zink und kohlensaurem Kalk bestehend. Um diesen Niederschlag vom kohlensauren Kalk zu befreien und das Zink rein zu bekommen, wurde er auf dem Filter gesammelt, mit heissem Wasser bis zur alkalischen Reaction gewaschen, und in chemisch reine, verdünnte Essigsäure bis zur vollkommenen Auflösung gebracht, die Lösung in einen kleinen Kolben filtrirt, in denselben ein Strom Schwefelwasserstoffgas bis zu starkem Geruch eingeleitet und 24 Stunden bis zum vollkommenen Ausfällen des Schwefelzinks stehen gelassen. Dieser erhaltene Niederschlag vom Schwefelzink wurde in verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbade gelöst, wobei der Schwefel im Niederschlage blieb, die Lösung wurde filtrirt, mit kohlensaurem Natron versetzt, wobei ein Niederschlag von reinem basisch-kohlensauren Zink entstand. Zur quantitativen Bestimmung des Zinks durch Massanalyse hat Mazkewitz die Kieffer'sche Methode([61]) der Acidimetrie angewandt, indem er als Indicator der beendigten Reaction das schwefelsaure Kupferoxyd-Ammoniak brauchte. Der Niederschlag von basisch-kohlensaurem Zink wurde in einer gemessenen Quantität von titrirter Schwefelsäure gelöst. Die vom Zink nicht gebundene Menge Schwefelsäure wurde durch Titriren mit schwefelsaurem Kupferoxyd-Ammoniak bestimmt. Durch Subtrahiren der vom Zink ungesättigt gebliebenen Schwefelsäuremenge von der zur Lösung desselben zuerst angewandten bekam man die vom Zink gesättigte Schwefelsäuremenge. Im Ganzen wurden von Mazkewitz 7 Versuche gemacht. Die Resultate derselben sind von ihm in drei Tabellen zusammengestellt, von denen ich hier die erste und wichtigste anführe.

Mittlerer Procentgehalt einzelner Organe, Gewebe und Ausscheidungen der Thiere an Zink im Vergleich zur subcutan eingeführten Zinkmenge, nach den Analysen von Mazkewitz.

Name der Organe und Gewebe, welche analysirt wurden	Zahl der Versuche	Wiedergefunden % Zn von dem eingespritzten
1. Harn	1	0,46 %
2. Koth	1	2,55 „
3. Haut	1	3,71 „
4. Injectionsstelle	2	3,03 „
5. Gehirn	3	0,61 „
6. Leber und Milz	4	1,06 „
7. Nieren und Harnblase	4	0,71 „
8. Harnblase mit Harn	1	0,08 „
9. Darm	4	1,40 „
10. Lungen und Herz	4	0,85 „
11. Magen und Duodenum	3	0,91 „
12. Galle	1	0,34 „
13. Erbrochenes		**17,81** „
14. Skelett	1	**35,49** „
15. Musculatur	5	**61,57** „

VI. Ueber Zinkbromür.

Den ersten Untersuchungen Testa's ([52]) über Zinksulfat folgten bald weitere Mittheilungen über die Wirkungen des Zinkbromürs. Nach diesen seinen Versuchen an Fröschen, Mäusen und Kaninchen schreibt Testa ([62]) dem Zinkbromür eine etwas abweichende Wirkung von den anderen Zinksalzen zu, indem es bei Säugethieren einen gewissen Grad von Somnolenz erzeugt, der bei ersteren nicht hervortritt. Im Uebrigen wirkt das Zinkbromür ebenso wie die anderen Zinksalze, aber schwächer. Als erster Angriffspunkt des Zinkbromürs ist nach Testa nicht das Rückenmark anzusehen, sondern die peripheren sensiblen Nerven, deren herabgesetzte Thätigkeit keineswegs der Somnolenz entsprechend ist und daher nicht vom Gehirn abhängig erscheint, zumal da auch bei decapitirten Fröschen die Erscheinungen die nämlichen sind. Später wird auch die Reflexfunction der Medulla spinalis herabgesetzt. Die electrische Reizbarkeit des Ischiadicus erlischt rasch nach dem Tode.

VII. Ueber Zinkalbuminat.

Ueber die Wirkung des Zinkalbuminats liegt uns nur eine ältere Arbeit von Rosow ([54]) vor. Nach dieser bewirkt dieses Präparat bei den Versuchsthieren eine Temperaturherabsetzung, die 3° C. betragen kann. Diese tritt nicht früher als 1 oder 2 × 24 Stunden nach der Einnahme des Albuminats ein; die einmal herabgesetzte Temperatur kehrt sogar nach dem Aussetzen des Präparates nicht mehr zur Norm; der Ernährungszustand der Thiere leidet darunter nicht, er verbessert sich sogar.

VIII. Ueber pyrophosphorsaures Zinkoxydnatron und valeriansaures Zink.

Harnack ([63]) fand bei seinen Untersuchungen über die Wirkung der Emetica auf den thierischen Organismus, dass die oben genannten Zinksalze auf die quergestreifte Musculatur lähmend wirken, und dass sie in dieser Hinsicht grosse Aehnlichkeit mit den Kupfersalzen haben; der Unterschied bestehe nur darin, dass zum Zustandekommen des Erbrechens und der Schädigung der willkürlichen Musculatur eine grössere Quantität von den Zinksalzen als von den Kupfersalzen nöthig ist. Er glaubt, dass die Muskelsubstanz selbst dabei afficirt wird. Von einer Wirkung auf die Niere macht Harnack in seiner Arbeit keine

Angaben; Helpup([57]) dagegen hat bei seinen Versuchsthieren, Katzen und Kaninchen, denen er verschiedene Zinkpräparate theils innerlich, theils subcutan beigebracht hatte, in 79 % der Fälle bei der Section eine Schädigung der Niere gefunden, die sich zum Theil als einfache Hyperämie der Nieren, zum grössten Theil aber als parenchymatöse Nephritis mit vorgeschrittener Epithelverfettung documentirte. Die von Helpup zugleich angestellten Controllversuche ergaben, dass die giftige Wirkung nur dem Zink zugesprochen werden kann. Es ist dieses Ergebniss von desto grösserem Interesse, als in der Literatur in der That ein Fall von wirklicher Nephritis bei einem Menschen nach Zinkvergiftung von Honsell ([56]) beschrieben ist.

C. Eigene Versuche.

I. Darstellung des weinsauren Zinkoxydnatrons und Vorversuche mit demselben.

Bei Versuchen, welche mit der Absicht angestellt werden, die Allgemeinwirkungen, welche ein Metall im thierischen Organismus hervorbringt, zu ermitteln, ist die erste Bedingung die Herstellung eines Präparates, welches den folgenden Anforderungen entsprechen muss: es muss den Eiweisskörpern gegenüber möglichst indifferent sein, d. h. es darf Eiweiss in neutraler und schwach alkalischer Lösung nicht fällen, es darf ferner ausser dem Metall keine andere stark wirkende Substanz enthalten, und es muss endlich zur directen Injection ins Blut geeignet, also leicht löslich, möglichst neutral und durch Alkalien oder kohlensaure Alkalien nicht fällbar sein. Diesen Anforderungen entsprechen bei vielen Metallen gewisse Doppelsalze derselben mit Natrium. Seitdem diese principiellen Bedingungen von Erich Harnack ([64]) aufgestellt worden sind, wurden dieselben in den meisten die Wirkungen der Metalle betreffenden Arbeiten streng durchgeführt und als Fortsetzer derselben wählte ich zu meinen Versuchen das weinsaure Zinkoxyd-Natron. Zur Herstellung desselben wurde eine gewogene Menge chemisch reinen Zinkvitriols in Wasser gelöst, mit gesättigtem kohlensauren Natron völlig ausgefällt, der Niederschlag auf dem Filter gesammelt und mit heissem destillirtem Wasser so lange ausgewaschen, bis das Filtrat auf Zusatz von Chlorbaryum keine Schwefelsäurereaction mehr zeigte. Der Niederschlag wurde darauf in einer entsprechenden Menge einer 10%igen Weinsäurelösung gelöst und Natronlösung zugesetzt, bis die Flüssigkeit schwach alkalisch reagirte. Die letztere wurde nun abermals filtrirt. Ich muss dabei bemerken, dass der beim Fällen des schwefelsauren Zinks durch kohlensaures Natron entstehende Niederschlag von Zinkcarbonat in verdünnter Weinsäure schwer löslich ist. Setzt man aber beim Lösen desselben zur Weinsäure etwas Natronlauge hinzu, so erfolgt die Lösung des Niederschlages sehr leicht.

Diese Lösung zeigt eine schwach alkalische Reaction, die durch Zusatz von verdünnter Weinsäure bis zur neutralen zu bringen versucht wurde, welche zu meinen Untersuchungen am geeignetsten war. Bis zur vollkommen neutralen Reaction darf es aber nicht kommen, da im Moment des Eintretens derselben sich eine leichte Trübung der Lösung bemerkbar macht, die auf Zusatz von einigen Tropfen Natronlauge wieder schwindet. Es scheint also ein geringer Ueberschuss von Natron wohl in der Lösung nothwendig zu sein. Solch ein geringer Ueberschuss konnte jedenfalls bei meinen Versuchen nicht störend sein. Um aber die Möglichkeit der Aetzwirkung dieses Natronüberschusses vollkommen auszuschliessen, wurde in die Lösung jedesmal vor dem Gebrauche derselben 1—2 Minuten lang Kohlensäure eingeleitet, wodurch die Natronlauge in das vollkommen unschädliche kohlensaure Natron umgewandelt werden sollte. Die auf die beschriebene Weise erhaltene Doppelsalzlösung*) wurde mit destillirtem Wasser verdünnt und das Volumen derselben notirt.

Die quantitative Bestimmung des Zinks in derselben wurde auf dreifache Weise ausgeführt:

a) In 100 Theilen Zinksulfat sind 22,65 Theile Zink enthalten, in den zur Darstellung des Doppelsalzes gewöhnlich angewandten 5 g Zinksulfat, also $\frac{22,65}{100} . 5$ g = 1,1325 g Zink, und in jedem ccm der dargestellten Doppelsalzlösung also 1,1325 g : v (das notirte Volumen derselben). War z. B. das Volumen 175 ccm, so erhielt man eine Doppelsalzlösung, die in 1 ccm 1,1325 g : 175 = 0,0065 = 6,5 mg Zink enthielt.

b) 10 ccm der Doppelsalzlösung wurden mit kohlensaurem Natron gefällt, der Niederschlag auf einem Filter von bekanntem Aschengehalt gesammelt, mit heissem, destillirtem Wasser ausgewaschen, im Exsiccator und darauf im Trockenschrank getrocknet, zusammen mit dem verbrannten Filter im Platintiegel geglüht, das resultirende Zinkoxyd gewogen, vom Gewichte desselben der Aschengehalt des Filters abgezogen und das Zinkoxyd nach der Formel ZnO : Zn = erhaltene Zinkoxydmenge : x auf Zink umgerechnet. Durch Division des bestimmten x durch 10 erhielt man den Zinkgehalt in 1 ccm der Doppelsalzlösung.

c) Nach der von C. Luckow ([65]) empfohlenen Titrirungsmethode des Zinks mit Ferrocyankalium: In der von anderen Metallen freien, sauren (aber nicht zu sauren) Lösung wird das Zink als $K_2Zn_3(FeCy_6)_2$, d. h. als Ferrocyandoppelsalz gefällt. Man benutzt eine Lösung von gelbem Blutlaugensalz, welche pro Liter 42,2 g Salz enthält. 1 ccm derselben fällt 9,75 mg Zink. Den Ueberschuss des Blutlaugensalzes erkennt man an einer Blaufärbung eines Eisenchloridreagenspapiers. Vor dem Titriren wurde die schwach alkalische Doppelsalzlösung mit einem Tropfen Essigsäure angesäuert.

Nachdem ich mich von der Brauchbarkeit dieser letzten Methode genügend überzeugt hatte, habe ich bei den weiteren quantitativen Bestimmungen mich nur dieser einen Methode bedient.

Mit dem Doppelsalze wurden nun folgende Vorversuche gemacht:

Vorversuch I an Lösung von Soda und von phosphorsaurem Natron.

Einige Gläser, mit je 10 ccm einer verschieden concentrirten Sodalösung gefüllt, werden mit je 1 ccm Doppelsalzlösung = 3 mg Zn versetzt. In allen Gläsern entsteht sofort ein Niederschlag mit Ausnahme des mit 0,2%iger Sodalösung gefüllten Glases, wo sich nur eine leichte Trübung geltend machte.

Derselbe Versuch wurde mit demselben Resultate an phosphorsaurem Natron ausgeführt.

---

*) Ich erlaube mir der Kürze wegen statt des Ausdruckes „weinsaures Zinkoxyd-Natron" Doppelsalz zu gebrauchen.

Mit einer gesättigten Chlornatriumlösung gab das Doppelsalz keinen Niederschlag, und da die Concentration der Phosphate und Carbonate im Blute eine nur sehr geringe ist, so können wir unser Doppelsalz in dieser Beziehung, als durch fixe Alkalien so gut wie unfällbar, als gefahrlos bezeichnen.

Vorversuch 2 an Kuhblut-Kochsalzmischung.

Es werden 6 Gläser mit einer Blutmischung, aus 1 ccm Blut und 99 ccm physiologischer Kochsalzlösung bestehend, aufgestellt. Jedes enthält 25 ccm.

Es werden versetzt:

Glas	I	mit	0,5 ccm der Doppelsalzlösung	=	3,25 mg Zn
„	II	„	2,5 „ „ „	=	6,50 „ „
„	III	„	1,5 „ „ „	=	9,75 „ „
„	IV	„	2,0 „ „ „	=	13,00 „ „
„	V	„	3,0 „ „ „	=	19,50 „ „
„	VI	bleibt ohne Zusatz.			

Nach 24 Stunden setzten sich in allen 6 Gläsern die Blutkörperchen am Boden des Glases ab. Die darüber stehende Schicht ist vollkommen klar und zeigt keine Spur von Rothfärbung.

Vorversuch 3 an Hühnerblutkörperchen.

Es werden 5 Gläser mit einer Mischung aus 1 ccm Hühnerblutkörperchen und 99 ccm physiologischer Kochsalzlösung bestehend, aufgestellt. Jedes enthält 25 ccm.

Es werden versetzt:

Glas	I	mit	0,5 ccm der Doppelsalzlösung	=	3,25 mg Zn
„	II	„	1,0 „ „ „	=	6,50 „ „
„	III	„	2,0 „ „ „	=	13,00 „ „
„	IV	„	3,0 „ „ „	=	19,50 „ „
„	V	„	bleibt ohne Zusatz.		

Nach 24 Stunden bieten alle 5 Gläser denselben Befund wie die Gläser des vorigen Versuches dar.

Diese beiden Versuche erlauben den Schluss, dass unser Doppelsalz keine auflösende Wirkung auf die rothen Blutkörperchen hat.

Vorversuch 4 an Kuhblutlösung.

Es werden 6 Gläser mit 1%iger Kuhblutlösung (1 ccm Kuhblut und 99 ccm destillirten Wassers) aufgestellt. Jedes enthält 25 ccm.

Es werden versetzt:

Glas	I	mit	0,5 ccm der Doppelsalzlösung	=	3,25 mg Zn
„	II	„	1,0 „ „ „	=	6,50 „ „
„	III	„	1,5 „ „ „	=	9,75 „ „
„	IV	„	2,0 „ „ „	=	13,00 „ „
„	V	„	3,0 „ „ „	=	19,50 „ „
„	VI	„	bleibt ohne Zusatz.		

Nach 24 Stunden hat sich in allen 6 Gläsern ein geringer weisslicher Bodensatz (Globulin) gebildet. Die darüber stehende Schicht war von klarer, röthlicher Farbe. Die spectroskopische Untersuchung zeigte in allen Gläsern die gewöhnlichen Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins.

Das Doppelsalz hat also keine zerstörende Wirkung auf das Hämoglobin.

Vorversuch 5 über die Reductionskraft des Doppelsalzes.

Es werden 5 Fläschchen mit 1%iger Ochsenblutlösung (1 ccm Ochsenblut und 99 ccm destillirten Wassers) gefüllt. Jedes enthält 30 ccm.

Es werden versetzt:

Fläschchen	I	mit	0,5 ccm der Doppelsalzlösung	=	3 mg Zn
„	II	„	1,0 „ „ „	=	6 „ „
„	III	„	1,5 „ „ „	=	9 „ „
„	IV	„	2,0 „ „ .	=	12 „ „
„	V	bleibt ohne Zusatz.			

Alle Fläschchen werden luftdicht verkorkt und in einen warmen Raum gestellt. Die vordem ausgeführte spectroskopische Untersuchung zeigte in allen Fläschchen die gewöhnlichen Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins. Nach 24 Stunden schwanden dieselben in allen mit dem Doppelsalze versetzten Fläschchen, während sie im unversetzt gebliebenen noch vorhanden waren.

Es ergiebt sich daraus, dass das Doppelsalz die Reduction des Oxyhämoglobins zu Hämoglobin nicht im Mindesten stört, sondern etwas begünstigt, was wohl auf die Alkalescenz des Doppelsalzes zu beziehen ist.

Vorversuch 6. Verhalten des Doppelsalzes zum Blutserum.

Es werden 3 Gläser mit klarem, unverdünntem Kuhblutserum aufgestellt. Jedes enthält 10 ccm.

Es werden versetzt:

Glas I mit 1 ccm der Doppelsalzlösung = 3 mg Zn
„ II „ 2 „ „ „ = 6 „ „
„ III bleibt ohne Zusatz.

Nach 24 Stunden bleibt die Flüssigkeit in allen 3 Gläsern vollkommen klar und zeigt keine Gerinnsel.

Das Doppelsalz hat also auf das Blutserum keine fällende oder coagulirende Wirkung.

Wir ersehen aus diesen 6 Vorversuchen, dass unser Doppelsalz allen oben angeführten Anforderungen, die man bei Thierversuchen mit Metallgiften an ein organisches Doppelsalz stellt, vollkommen entspricht.

Mit dem geschilderten Doppelsalz habe ich beim grössten Theile meiner Versuchsthiere experimentirt, nur zu einem kleinen Theil der Experimente benutzte ich das Zinkalbuminat. Zum Hervorbringen einer chronischen Zinkvergiftung aber und zur Entscheidung der Frage über die Ablagerung des Zinks im Organismus bediente ich mich des von Prof. Kobert dargestellten Zinkhämols, auf das ich im betreffenden Abschnitt zurückkommen werde.

II. Darstellung des Zinkalbuminats und Vorversuche mit demselben.

Schon im Jahre 1860 machte Falck (59) bei seinen Untersuchungen über die Wirkung der in Wasser löslichen Zinksalze die wichtige Erfahrung, dass das essigsaure Zinkoxyd mit Eiweiss ein Coagulum bildet, das im Ueberschusse des Zinksalzes völlig löslich ist. Wie es scheint, sagt er, existiren zwei Zinkverbindungen des Eiweisses: eine in Wasser unlösliche und eine in Wasser lösliche. Die in Wasser unlösliche bildet sich, wenn das Eiweiss das Zinksalz überwiegt; die in Wasser lösliche Zinkverbindung entsteht beim Ueberschuss von Zinksalz. Rosow (54), der im Jahre 1862 unter Botkin's Leitung die Ersetzbarkeit aller als Nervina gebräuchlichen Zinkpräparate durch Zinkalbuminat untersuchte, bediente sich zu seinen Experimenten der unlöslichen Modification des Zinkalbuminats. Er machte aber bei

der Darstellung seines Präparates dieselbe Erfahrung wie Falck über die Löslichkeit des Zinkalbuminats im Ueberschusse des Zinksalzes. Das Zinkalbuminat, mit dem ich experimentirte, war die lösliche Modification. Die Darstellung desselben geschah folgendermassen. Das vom Eigelb sorgfältig befreite Eiereiweiss wurde mit der doppelten Gewichtsmenge physiologischer Kochsalzlösung gemischt, durch ein feines Leintuch zweimal filtrirt und mit 10%iger Zinkacetatlösung im Ueberschusse versetzt. Es entstand eine dicke, weisse Fällung. Den Niederschlag liess man sich am Boden eines Spitzglases absetzen. Die darüberstehende Flüssigkeit wurde nach 24 Stunden, soweit es ging, mit der Pipette abgehoben, mit kohlensaurem Natron, solange noch Fällung entstand, versetzt, um das in der Flüssigkeit noch freie, nicht als Albuminat vorhandene Zink auszufällen, und filtrirt. Ein Ueberschuss von kohlensaurem Natron wurde aber vermieden. Es resultirte eine klare Flüssigkeit, die in dicht verkorkten Flaschen sich gut aufbewahren liess. Die quantitative Analyse ergab in jedem ccm des Zinkalbuminats 5,6 mg Zink. Auf dieselbe Weise wurden später auch Albuminate mit geringerem Zinkgehalt dargestellt. Das Albuminat reagirt neutral und lässt sich mit Wasser in jedem Verhältniss ohne jegliche Trübung mischen.

Die Vorversuche, die die Brauchbarkeit des Albuminats zu physiologischen Versuchen bestimmen sollten, wurden in ganz analoger Weise, wie die mit dem Doppelsalz, angestellt. Ich fasse daher hier nur die Ergebnisse derselben kurz zusammen, um Wiederholungen vorzubeugen.

Vorversuch 7 (vgl. Vorversuch 2) an 2%iger Blut-Kochsalzmischung ergab in allen Gläsern einen Bodensatz von rothen Blutkörperchen und eine darüberstehende wasserklare Schicht. Die rothen Blutkörperchen hafteten locker an einander. Bei 10mal stärkerer Verdünnung des Giftes fiel das Haften der Blutkörperchen an einander weg.

Vorversuch 8 (vgl. Vorversuch 3) an 1%iger Katzenblutkörperchen-Kochsalzmischung ergab: die Blutkörperchen setzten sich in allen Gläsern am Boden derselben ab. Im Controllglas sind sie venös, in allen mit Zinkalbuminat versetzten noch arteriell gefärbt. Die darüberstehende Schicht in allen wasserklar. Der Inhalt der Gläser wurde filtrirt: das Filtrat des Controllglases war roth, das aller übrigen wasserklar.

Wir können aus diesem Vorversuche schliessen:

1) Das Albuminat hat keine auflösende Wirkung auf die rothen Blutkörperchen.

2) Zur Zeit, wo das Blut im Controllglase schon venös, die Sauerstoffzehrung also schon eingetreten war, blieb sie bei Zusatz von Albuminat aus, das Blut blieb arteriell, die Sauerstoffzehrung wird also durch das Albuminat verlangsamt.

3) Das Albuminat hat nur bei sehr starker Concentration eine schwach coagulirende Wirkung auf die Blutkörperchen. Im lebenden Thier kann diese niemals vorkommen.

Vorversuch 9 (vgl. Vorversuch 4) an 1%iger Kuhblutlösung ergab in allen mit Zinkalbuminat versetzten Gläsern einen rosafarbenen Bodensatz und eine, der Grösse des Albuminatzusatzes entsprechende, immer heller werdende, darüberstehende Schicht, so dass bei Zusatz von 1,5 ccm Albuminat (= 8,4 mg Zink) zu 25 ccm Lösung, dieselbe schon wasserklar war.

Wir schliessen aus diesem Vorversuche, dass ein Niedergeschlagenwerden des Blutserums durch das Zinkalbuminat erfolgt, und dass dabei das gelöste Hämoglobin mitgerissen wird. Der Niederschlag enthielt weder Methämoglobin noch Hämatin, sondern reines Oxyhämoglobin.

Vorversuch 10 (vgl. Vorversuch 4). Verhalten des Albuminats zum Blutserum. Dieselben bilden mit einander Niederschläge, und erst bei Zusatz von 1 ccm Albuminat (= 5,6 mg Zn) zu 80 ccm des mit physiologischer Kochsalzlösung ana verdünnten Blutserum entsteht kein Niederschlag mehr resp. er wird wieder aufgelöst.

Diese Versuche zeigen, dass das Zinkalbuminat, obwohl es nicht ätzt, doch zu Einspritzungen ins Blut in grösseren Dosen weniger geeignet ist als das Doppelsalz.

III. Allgemeinwirkung des weinsauren Zinkoxydnatrons und des Zinkalbuminats.

1. Wirkung auf Frösche.

Alle Versuche an Fröschen wurden an der hier am meisten verbreiteten Art, der Rana fusca (temporaria), gemacht. Das Doppelsalz und das Albuminat wurden in verschiedenen concentrirten Lösungen vermittelst einer Pravaz'schen Spritze subcutan den Fröschen injicirt. Ich gebe im Folgenden nur einige Versuchsprotokolle wieder.

Versuch 1. Einem 55 g schweren Frosche wird um 9 h. 1 ccm des Doppelsalzes (Zn = 6 mg) subcutan injicirt. Gleich nach der Injection heftige Bewegungen.

9 h. 30 m. Frosch normal, reagirt lebhaft auf mechanischen Reiz.
11 h. Status idem.
12 h. 30 m. Bei Springversuchen des Frosches lässt sich ein Nachschleppen der Beine wahrnehmen.
2 h. Status idem.
5 h. Frosch liegt ausgestreckt auf dem Bauche, reagirt auf mechanischen Reiz sehr schwach.
7 h. Frosch reagirt auf leichte Nadelstiche mit Strecken der Hinterbeine, ohne aber dabei aufzuspringen.

Am nächsten Tage um 9 h. Morgens wird der Frosch todt gefunden.
Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 2. Einem 50 g schweren Frosche wird um 9 h. 1 ccm Doppelsalz (Zn = 5 mg) subcutan injicirt.

11 h. Keine Veränderungen am Frosche wahrzunehmen.
12 h. Die Bewegungen des Thieres, anfangs sehr lebhaft, werden träger.
2 h. Frosch reagirt schwach auf mechanischen Reiz.
5 h. Frosch ist matt.
8 h. wird der Frosch todt gefunden.

Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 3. Einem 60 g schweren Frosche wird um 9 h. 0,75 ccm der Doppelsalzlösung (Zn = 4,5 mg) subcutan injicirt.

10 h. Frosch normal, reagirt lebhaft.
12 h. Nachschleppen der Hinterbeine bei Springversuchen.

2 h. Status idem.
5 h. Frosch ist matt.
7 h. Frosch reagirt nicht auf mechanische Reize.
Am nächsten Morgen wird der Frosch todt gefunden.
Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 4. Einem 55 g schweren Frosche wird um 10 h. 0,75 ccm des Doppelsalzes (Zn = **4,5 mg**) subcutan injicirt.
11 h. 30 m. Keine Veränderungen.
2 h. Nachschleppen der Beine bei Springversuchen.
5 h. Sehr verlangsamte Reaction auf mechanische Reize.
7 h. Frosch liegt auf dem Bauche mit ausgestreckten Extremitäten.
Am nächsten Morgen wird der Frosch todt gefunden.
Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 5. Einem 50 g schweren Frosche wird um 9 h. 0,5 ccm der Doppelsalzlösung (Zn = **8 mg**) subcutan injicirt.
12 h. Keine Veränderungen.
2 h. Frosch reagirt prompt.
5 h. Ein Nachschleppen der Hinterbeine bei Springversuchen.
7 h. Status idem, Reaction gut.
Im Laufe der zwei nächsten Tage beobachtet, lässt der Frosch nichts Abnormes an sich wahrnehmen und wird freigelassen.

Versuch 6. Einem 65 g schweren Frosche wird 0,5 ccm der Doppelsalzlösung (Zn = **8 mg**) subcutan injicirt.
Im Laufe einer Woche beobachtet, zeigt der Frosch nichts Abnormes und wird freigelassen.

Versuch 7. Einem 75 g schweren Frosche wird um 12 h. 1 ccm Zinkalbuminat (Zn = **5,6 mg**) subcutan injicirt.
2 h. Keine Veränderungen.
4 h. Nachschleppen der Beine bei Springbewegungen.
5 h. Frosch reagirt auf mechanische Reize sehr schwach.
7 h. In die Rückenlage gebracht, verträgt der Frosch dieselbe eine Zeit lang.
Am nächsten Morgen wird der Frosch auf dem Rücken liegend todt gefunden.
Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 8. Einem 45 g schweren Frosche wird um 6 h. Abends 1 ccm Zinkalbuminat subcutan injicirt (Zn = **5,6 mg**).
Am nächsten Morgen wird der Frosch todt gefunden.
Section: Negativer Befund.

Versuch 9. Einem 50 g schweren Frosche wird 0,75 ccm Zinkalbuminat (Zn = **4,2 mg**) um 10 h. subcutan injicirt.
12 h. Keine Veränderungen.
2 h. Nachschleppen der Beine bei Springversuchen. Reaction gut.
4 h. Status idem.
6 h. Die Reaction des Frosches auf mechanische Reize ist deutlich herabgesetzt.
7 h. Frosch ist matt.
Am nächsten Morgen wird der Frosch todt gefunden.
Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 10. Einem 45 g schweren Frosch wird um 6 h. Abends 0,75 ccm Zinkalbuminat (Zn = **4,2 mg**) subcutan injicirt.
Am nächsten Morgen wird der Frosch todt gefunden.
Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

In derselben Weise wurden noch mehrere Versuche ausgeführt. Fassen wir die Ergebnisse derselben zusammen, so sehen wir, dass die Vergiftungserscheinungen nach subcutaner Injection sowohl des Doppelsalzes, als auch des Albuminats in Parese der Extremitäten, Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, Trägheit und

Mattigkeit bestehen. Dieselben traten in allen Versuchen etwa nach 4—5 Stunden ein, wobei sich zuerst die Muskelschwäche merklich machte, welcher nach einiger Zeit die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit folgte. Bei allen gleich nach dem Tode der Frösche vorgenommenen Sectionen fand sich das Herz unerregbar, schlaff, stark ausgedehnt. Dieser Sectionsbefund wies darauf hin, dass beide Zinkverbindungen eine toxische Wirkung auch aufs Herz haben müssen, die aber ohne Freilegung des Froschherzens nicht genauer beobachtet werden konnte. Auf diese Wirkung werde ich bei der Besprechung der Wirkung des Doppelsalzes und des Albuminats aufs Herz näher eingehen. Hier möchte ich nur bemerken, dass dieselbe der Hauptsache nach in Abnahme der Intensität der Herzthätigkeit und Unregelmässigwerden derselben besteht, während die Zahl der Herzschläge nur unmittelbar vor dem Stillstande des Herzens in Diastole um ein Geringes abnimmt. Nur in ganz vereinzelten Fällen fanden sich bei der Section der Frösche andere pathologisch-anatomische Veränderungen, so: Bluterguss in die Bauchhöhle (1 Fall), Blutung in der Musculatur einer Extremität (1 Fall), starke Entzündung des Dünndarmes (1 Fall), die deshalb nur als rein zufällig betrachtet werden müssen.

Die Letaldosis für Frösche liess sich beim Doppelsalz als 4,5 mg Zn, beim Albuminat als 4,2 mg Zn pro Thier, d. h. pro Kilo als **75 mg** Zn als Doppelsalz und **84 mg** Zn als Albuminat bestimmen. Kleinere Dosen wirkten nicht letal; die Vergiftungserscheinungen: Parese und Abnahme der Reflexerregbarkeit traten aber schon bei Dosen von 3 mg Zn pro Thier auf. Der Tod trat innerhalb der ersten 24 Stunden ein.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den von Harnack (63) mit pyrophosphorsaurem Zinkoxydnatron und baldriansaurem Zink an Fröschen gewonnenen Resultaten ergiebt fast dieselben Vergiftungserscheinungen; die Letaldosis für Frösche aber ergab sich für beide Salze bei Harnack als 2 mg ZnO entsprechend 1,6 mg Zn pro Thier, d. h. etwa **40 mg** pro Kilo. Danach sind also die von Harnack gewählten Präparate giftiger und daher weniger gut gewählt als die unseren. Meihuizen (60) constatirte bei seinen Versuchen eine starke Herabsetzung der Reflexerregbarkeit bei Fröschen nach subcutaner Injection von Zinkacetat und betrachtet die reflexhemmende Wirkung des Zinks als eine centrale. Nach Testa's Versuchen bringen auch das Zinksulfat (58) und Zinkbromür (62) bei Fröschen Störungen der Sensibilität und Motilität hervor, welche im Laufe der Intoxication bis zur Anästhesie resp. Paralyse gehen. Die Wirkung des Bromürs ist in dieser Hinsicht aber etwas schwächer als die des Sulfats. Eine Beeinträchtigung der Sensibilität und Motilität scheint also allen bis jetzt untersuchten Zinksalzen zuzukommen.

2. Versuche an Warmblütern.

Als Versuchsthiere benutzte ich bei meinen Untersuchungen Hunde, Katzen und Kaninchen, die theils intravenös, theils per os mit dem Doppelsalze und dem Zinkalbuminat vergiftet wurden.

a) Wirkung des Zinkalbuminats bei intravenöser Injection.

Versuch 1. 22. IX. 1892. Einer 3100 g schweren Katze wird um **6 h. 10 m.** die linke Vena jugularis freigelegt, in dieselbe eine Canüle eingeführt und vermittelst einer Spritze 112 mg Zn als Albuminat injicirt, pro Kilo also **36,16 mg** Zn. Während der Injection starke Salivation und flüssiger Stuhl. Gleich nachdem das Thier losgebunden wurde, ist es nicht im Stande, sich aufrecht auf den Beinen zu erhalten; es fällt auf die Seite. Respiration sehr schwach. Puls kaum fühlbar. 10 Minuten nach der Injection war die Katze todt.

Section: Schleimhaut des Magendarmcanals auffallend blass, sonst keine pathologisch-anatomischen Erscheinungen.

Versuch 2. 23. IX. Einer 2300 g schweren Katze wird um 4 h. 50 m. in derselben Weise 56 mg Zn als Albuminat intravenös injicirt, pro Kilo also **24,35 mg** Zn. Während der Injection reichliche Salivation, Harn- und Kothentleerung. Gleich nach dem Losbinden macht die Katze den Eindruck einer schwer kranken, schreit mit kläglicher Stimme. Extremitäten vollständig gelähmt: aufgerichtet fällt sie sofort auf die Seite. Im Laufe der darauf folgenden Stunde bekommt sie häufig so starke Krämpfe, dass sie vom Stuhl herunterfällt; sie bleibt dann auf der Diele liegen, ohne irgend welche selbständige Bewegungen zu machen. Während der ganzen Zeit bestand starke Dyspnöe und Durchfall. Der Puls sank allmählig von 90 auf 24 Schläge in der Minute. Die Temperatur, 15 Minuten vor dem Tode per rectum gemessen = 35,6° C. Tod um 6 h. 35 m.

Section: Magenschleimhaut normal, Schleimhaut des unteren Dünn- und des oberen Dickdarmes hyperämisch. Subendocardiale Ekchymosen im linken Herzventrikel.

Versuch 3. 28. IX. Einer 2255 g schweren Katze wird um 9 h. 30 m. in derselben Weise 28 mg Zn in Form des Albuminats intravenös injicirt, pro Kilo also **12,44 mg** Zn.

9 h. 50 m. Starkes Erbrechen flüssiger und fester Massen.
10 h. Nochmaliges Erbrechen von Milchcoagulis.
10 h. 10 m. Stuhldrang, aber ohne Entleerung.
10 h. 30 m. Katze ist traurig, schreit mit kläglicher Stimme.
12 h. 30 m. Katze hat Durchfall, wobei helle, schleimige Klumpen entleert werden.
2 h. Katze macht den Eindruck einer schwer kranken.
4 h. Eine deutlich ausgesprochene Parese, besonders der hinteren Extremitäten, wobei sich eine Neigung der Katze, auf die Seite hinzufallen, merklich macht. Puls 110.
6 h. Puls 110.
8 h. Die Lähmung der Extremitäten noch deutlicher ausgesprochen.

29. IX. 8 h. Morgens wird die Katze todt gefunden.

Section: Im Magen stecknadelkopf- bis linsengrosse Hämorrhagien und Ekchymosen, die an einigen Stellen in ziemlich tiefgreifende kleine Geschwüre übergehen. Hyperämie der Darmschleimhaut. Im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 4. 2. X. Einer 2600 g schweren Katze wird in derselben Weise um 9 h. 45 m. 28 mg Zn in Form des Albuminats intravenös injicirt, also pro Kilo **10,77 mg** Zn.

10 h. 05 m. Erbrechen und harter Stuhl.
11 h. 30 m. Nochmals Erbrechen.
1 h. 30 m. Katze sitzt traurig an einer Stelle, die sie ungern verlässt.
4 h. Die Bewegungen der Katze sind träge, Lähmungserscheinungen sind aber nicht wahrzunehmen. Puls 100.
6 h. Status idem.
7 h. Katze hat wackelnden Gang. Beim Heben der Hinterbeine lässt sich ein Zittern derselben bemerken. Puls 100.

3. X. 9 h. Morgens. Ausgesprochene Parese der hinteren Extremitäten.
11 h. wird die Katze entblutet und durchgespült.

Section: Im Magen zahlreiche, linsengrosse Hämorrhagien und kleine tiefgreifende Geschwüre mit gezackten Rändern. Darmcanal vollkommen intact.

Im Herzen, sowohl im linken als rechten Ventrikel, subendocardiale Ekchymosen. Im Myocard ebenfalls einige Ekchymosen. Im Uebrigen Befund negativ. Mikroskopische Untersuchung des Herzens ergab eine Blutung im Myocard.

b) Wirkung des Doppelsalzes bei intravenöser Injection.

Versuch 5. 17. IX. Einer 2900 g schweren Katze wird um 9 h. in derselben Weise 32,5 mg Zn in Form des Doppelsalzes intravenös injicirt, pro Kilo also **11,2 mg** Zn. Im Laufe des ganzen Tages bot die Katze keine Erscheinungen dar.

18. IX. Keine Erscheinungen.

19. IX. 8 h. 30 m. Intravenöse Injection von 65 mg Zn in Form des Doppelsalzes, pro Kilo also **22,4 mg** Zn.

11 h. Starkes Erbrechen.
2 h. Katze hat Durchfall.
4 h. 30 m. Katze ist traurig, appetitlos.
6 h. Beim Gehen der Katze bemerkt man, dass sie nur mit den vorderen Extremitäten Bewegungen macht, die hinteren werden nachgeschleppt. Die Wunde am Halse eitert; sie wurde gereinigt und mit Sublimat gewaschen.

20. IX. Katze sitzt träge da. Appetitlosigkeit.

21. IX. Derselbe Zustand. Um 4 h. starb die Katze.

Section: Starke eiterige Infiltration des Halsgewebes, sonst vollkommen negativer Befund.

Versuch 6. Einer 3200 g schweren Katze wird am 12. XI. um 11 h. 20 m. in derselben Weise 65 mg Zink als Doppelsalz intravenös injicirt, also pro Kilo **20,31 mg** Zn.

1 h. 35 m. Starkes Erbrechen.
4 h. Katze hat Durchfall und nochmaliges Erbrechen.
6 h. Katze leckt die ihr vorgesetzte Milch nicht. Durchfall.
7 h. Status idem.

13. XI. 9 h. Die Augen der Katze thränen, die Nase ist von Eiter bedeckt, der besonders beim Andrücken der Nase aus den Nasenlöchern hervortritt.

1 h. Katze liegt auf der Seite. Angerührt schreit sie mit kläglicher Stimme, verlässt aber ihre Lage nicht. Nase eitert stark.
4 h. Katze wird aus dem Käfig herausgenommen und zum Gehen gezwungen. Sie ist es aber nicht im Stande und fällt auf die Seite.

14. XI. Status idem. Die ganze Nase von Eiter bedeckt. Um 4 h. stirbt die Katze.

Section: Ausser einigen subendocardialen Ecchymosen ist der Befund negativ.

Ergebnisse: Wir sehen aus den sechs eben angeführten Versuchen, dass sowohl das Doppelsalz, als auch das Albuminat bei intravenöser Injection eine je nach der injicirten Dosis theils acute, theils subacute Vergiftung zur Folge hat. Das Doppelsalz zeigte sich in seiner Wirkungsenergie schwächer als das Zinkalbuminat. So beträgt die letale Dosis des Albuminats 28 mg Zn pro Thier oder **10,77 mg** Zn pro Kilo, die des Doppelsalzes aber 65 mg Zn pro Thier oder **20,31 mg** Zn pro Kilo. Abgesehen aber von dieser verschiedenen Intensität der Wirkung waren die Vergiftungssymptome bei beiden Zinksalzen fast dieselben. In den zwei ersten Fällen mit rasch tödtlichem Verlauf liessen sich nur eine heftige Paralyse und tonische Krämpfe (Versuch 2) wahrnehmen. In den vier übrigen, mit mehr subacutem Verlauf, kamen die Krankheitserscheinungen in einer regelmässigen Reihenfolge zur Ausbildung: am constantesten und schon sehr früh auftretend waren Erbrechen und Durchfall.

Das Erbrechen war stark und ging den Durchfällen immer voran. Diesen Erscheinungen folgten nach einiger Zeit Mattigkeit, Apathie, Appetitlosigkeit und endlich eine mehr oder weniger ausgesprochene Lähmung der Extremitäten. Einmal konnte man auch ein Zittern derselben beobachten. Die pathologisch anatomischen Veränderungen waren ziemlich geringfügig: einige linsengrosse Ekchymosen und Geschwürchen der Magenschleimhaut, Hyperämie der Darmschleimhaut, in drei Fällen subendocardiale Ekchymosen und nur einmal eine auch mikroskopisch nachgewiesene Blutung im Myocard, das war Alles, was sich bei der Section constatiren liess. Erst während des Druckes dieser Arbeit ging mir die Notiz zu, dass d'Amore, Falcone und Maramaldi ([86]) soeben eine Studie über die anatomischen Veränderungen bei Zinkvergiftung veröffentlicht haben. Dieselbe war mir leider nicht zugängig, dürfte sich aber höchst wahrscheinlich auf ätzende Zinksalze beziehen.

c) Wirkung des Doppelsalzes und des Zinkalbuminats bei der Application per os.

Während der nächstfolgenden Versuche habe ich mich stets bemüht, der Vergiftung einen möglichst chronischen Verlauf zu geben, damit möglichst viel vom einverleibten Zink zur Resorption und zur Ablagerung in den Körperorganen, wenn eine solche für das Zink überhaupt existiren sollte, käme. Es war dies ja sehr wünschenswerth, um späterhin Vergleiche mit dem Zinkhämol anstellen zu können, mit dem einige Thiere, speciell zur Entscheidung der Frage über die Ablagerung des Zinks in den Organen, eine Zeit lang gefüttert wurden.

Versuch 7. Einem 2100 g schweren Kaninchen wird im Laufe von 15 Tagen 0,5625 g Zn in Form des Doppelsalzes mit Hülfe einer Magensonde mit Milch per os applicirt, pro Kilo also **268 mg** Zn. Die ganze Zeit äusserte das Kaninchen keine auffallenden Krankheitserscheinungen und blieb scheinbar vollkommen gesund. Es hatte immer sehr guten Appetit und frass das ihm gebrachte Futter jedesmal mit grösster Begierde. Auch hatte es kein einziges Mal an Durchfall gelitten: der Stuhl war immer characteristisch geballt. Der Harn wurde nur in geringer Quantität gelassen. Es starb nach 15 Tagen vom Anfang des Versuches an gerechnet.

Section: Der Befund war mit Ausnahme einiger Ekchymosen im Fundustheile des Magens vollkommen negativ.

Versuch 8. Einem 1550 g schweren Kaninchen wurde im Laufe von 14 Tagen mit Hülfe einer Magensonde 1584 mg Zn in Form des Doppelsalzes einverleibt, pro Kilo also **990 mg** Zn. Auch dieses Thier blieb die ganze Zeit scheinbar gesund und starb nach 14 Tagen, ohne irgend welche Krankheitserscheinungen dargeboten zu haben.

Section: Magen, mit Ausnahme eines Theiles in der Nähe des Pylorus, von schwarzer Farbe. Die Wandung desselben stark ödematös geschwellt. Von Ulcerationen nichts wahrzunehmen. Darm nur in der Nähe des Magens leicht injicirt. An den übrigen Organen makroskopisch keine pathologisch-anatomischen Veränderungen.

Die mikroskopische Untersuchung des Magens zeigt die Drüsenschicht desselben so intensiv hämorrhagisch verfärbt, dass die Structur des Gewebes dadurch vollständig verdeckt wird. Specifische Elemente des Blutes lassen sich in dieser hämorrhagisch verfärbten Schicht nicht nachweisen, wohl aber finden sich solche in den tieferen Schichten der Schleimhaut. In der Niere: ältere Hämorrhagien zwischen Bowman'scher Kapsel und Glomerulus, einzelne grössere hämor-

rhagische Herde im Rindengebiet sowohl wie im Markgebiet, welche zum Theil jüngeren, zum Theil älteren Datums zu sein scheinen, das Nierenparenchym ist getrübt, doch ist die Trübung keine so ausgesprochene, dass man auf Grund derselben eine Nephritis diagnosticiren könnte.

Versuch 9. Einem 1500 g schweren Kaninchen wurde im Laufe von 16 Tagen 1512 mg Zn in Form des Albuminats mit Hülfe einer Magensonde per os applicirt, pro Kilo also **1008 mg** Zn. Das Kaninchen blieb die ganze Zeit scheinbar vollkommen wohl. Es starb nach 16 Tagen vom Anfang des Versuches an gerechnet. Gewicht vor der Section 1400 g, eine Abnahme also um etwa 7 %. Auch die beiden vorigen Thiere hatten an Gewicht abgenommen.

Section: Magen von dunkler Farbe, ödematös geschwellt, Geschwüre nicht wahrzunehmen. Duodenum stark injicirt und von einigen punktförmigen Ekchymosen besetzt. Sonst normaler Befund.

Die mikroskopische Untersuchung des Magens zeigte ganz dasselbe Bild wie im vorigen Versuch, nur war es weniger ausgesprochen. Die Niere zeigte einige Blutungen unter der Nierenkapsel und im Gebiet der geraden Harncanälchen, Trübung des Nierenparenchyms.

Versuch 10. Einer 2500 g schweren Katze wird im Laufe von 10 Tagen mit Hülfe einer Magensonde 712,5 mg Zn in Form des Doppelsalzes einverleibt, pro Kilo also **285 mg** Zn. Die Krankheitserscheinungen waren folgende: 2—3 Stunden nach der Eingabe stellte sich bei der Katze jedesmal Erbrechen ein, das aber in den nächsten Stunden immer nachliess. Zuweilen litt die Katze an Durchfall; die dabei entleerten flüssigen Massen waren von dunkelbrauner Farbe. Der Appetit war schon von den ersten Tagen an schlecht, so dass die Katze die aus Milch und Fleisch bestehende Nahrung fast ganz unberührt liess. Sie wurde von Tag zu Tag immer träger, matter und schwächer, liess aber keine Lähmungserscheinungen an sich wahrnehmen. Sie starb stark abgemagert nach 10 Tagen.

Section: Gewicht der Katze 1800 g, eine Abnahme also um 28 %. Im Magen zahlreiche Hämorrhagien und einige kleine Ulcerationen. Im ganzen Darmcanal zahlreiche längliche Ulcera, von 1—3 cm Länge und bis 0,5 cm Breite, die bis zur Muscularis reichen. Im Uebrigen der Befund normal.

Bei der mikroskopischen Untersuchung bietet die Schleimhaut des Magens folgendes Bild: in den oberen Partien sind die Kerne der Epithelzellen nicht mehr gefärbt. Die Structur des Gewebes ist nicht deutlich sichtbar. Die ganze veränderte Partie hat eine vollständig homogene Färbung, in der sich nur mit grosser Mühe die drüsigen Elemente unterscheiden lassen.

Versuch 11. Eine 1800 g schwere Katze bekommt im Laufe von 29 Tagen 320 mg Zn in Form des Doppelsalzes, mit Milch gemischt, durch die Magensonde innerlich, pro Kilo also **177,7 mg** Zn. Während der ganzen Zeit äusserte die Katze keine auffallenden Krankheitserscheinungen. Erbrechen trat bei ihr kein einziges Mal ein, wohl aber einige Male leichter Durchfall. Appetit war ziemlich gut. Trotzdem aber wurde auch diese Katze allmählig träger und schwächer und starb stark abgemagert nach 29 Tagen.

Bei der Section wog die Katze nur noch 1100 g, also eine Abnahme um 39 %. Der Sectionsbefund war ein vollkommen normaler.

Versuch 12. Eine 2800 g schwere Katze bekommt im Laufe von 5 Tagen 150 mg Zn in Form des Doppelsalzes in Milch durch die Magensonde innerlich, pro Kilo also **53,6 mg** Zn. Von Krankheitserscheinungen liessen sich an dieser Katze nur eine starke Appetitlosigkeit und Abmagerung beobachten. Sie starb nach 5 Tagen. Beim Tode wog die Katze 1950 g, also eine Abnahme um 30 %.

Section: Im Fundustheil des Magens zahlreiche Hämorrhagien und Ekchymosen. Duodenum normal. Im unteren Dünndarm und oberen Dickdarm starke Hyperämie und Ekchymosirung der Schleimhaut. Einige subendocardiale Ecchymosen im linken Herzventrikel.

Wie ich schon früher bei Beschreibung dieser per os angestellten Versuche bemerkt habe, bemühte ich mich, der Vergiftung einen möglichst chronischen Verlauf zu geben. Durch Darreichung nur kleiner Dosen auf einmal wurde das Ziel erreicht.

Die Symptomatologie dieser chronischen Vergiftung ist recht spärlich: die Kaninchen zeigten, abgesehen von einer leichten Gewichtsabnahme, keine auffallenden Krankheitserscheinungen. Empfindlicher als diese erwiesen sich die Katzen: ausser der Appetitlosigkeit, starken Erbrechens und Durchfalls im Versuch 10 zeigten alle Katzen noch eine immer zunehmende Trägheit, Mattigkeit und Schwäche und hauptsächlich eine sehr starke Abmagerung. In den Versuchen 11 und 12 blieben die Erscheinungen seitens des Magendarmtractus ganz aus, was ich darauf zurückführen möchte, dass ich das Doppelsalz in diesen Fällen in Milch verabreichte.

Die pathologisch-anatomischen Befunde zeigten, dass trotz aller Bemühungen die von mir gebrauchten Zinksalze doch eine mehr oder weniger ausgesprochene locale Wirkung, hauptsächlich auf den Magen und den ihm benachbarten Darmtheil, ausübten. Um wie viel diese locale Wirkung den Exitus letalis der Thiere beschleunigt hat, ist schwer zu bestimmen. Ich glaube aber aus den Versuchen 10 und 12, wo dieselbe viel leichter war, und 7 und 11, wo sie fast ganz fehlte, schliessen zu können, dass die Hauptwirkung doch unbedingt nicht dem local wirkenden, sondern dem zur Resorption gekommenen Theil des Zinks zuzuschreiben ist. Von den übrigen pathologisch-anatomischen Erscheinungen ist noch der Befund an den Nieren hervorzuheben: aus den Versuchen 8 und 9 ersehen wir, dass das Zink Hämorrhagien in ziemlich ausgedehntem Masse in den Nieren verursachte, auch schien das Epithel etwas angegriffen zu sein, doch war die Trübung keine so ausgesprochene, dass sie nicht auf die Wirkung des bei der Härtung der Präparate gebrauchten Alkohols hätte bezogen werden können.

Ich möchte auf diese per os angestellten Versuche die Versuche mit dem ebenfalls per os verabreichten Zinkhämol folgen lassen.

d) Versuche mit dem Zinkhämol-Kobert.

Das Zinkhämol-Kobert ist ein Präparat, das bei der Darstellung des Hämols als Zwischenproduct gewonnen wird. Beim Schütteln des neutralen oder neutralisirten Blutes mit Wasser und Zinkstaub bildet sich ein zink- und hämoglobinhaltiger Niederschlag. Wird dieser Niederschlag von dem ihm mechanisch beigemengten, überschüssigen Zink, nicht aber von dem chemisch gebundenen, auf geeignete Weise befreit und scharf getrocknet, so entsteht ein in Wasser unlösliches graubraunes Pulver, welches im Handel den Namen Zinkhämol führt.

Das von mir gebrauchte Zinkhämol erwies sich sowohl nach meiner quantitativen Bestimmung, als auch nach der Analyse der dasselbe liefernden Firma E. Merck zu Darmstadt als 1,5 % Zn enthaltend. Mit diesem Zinkhämol wurden nun drei Thiere längere Zeit gefüttert.

Versuch I. Ein 5000 g schwerer Hund bekommt vom 20. Juni bis zum 10. August jeden zweiten Tag à 1 g Zinkhämol mit 2 g Zucker gemischt in Milch; vom 10. bis 20. August Pause; vom 20. August bis zum 19. October jeden zweiten Tag dieselbe Dosis. Im Ganzen wurden verfüttert 56 g Zinkhämol = 0,8624 g Zn, pro Kilo also 11,2 g Zinkhämol = **172 mg** Zn.

Während dieser Zeit zeigte das Thier absolut keine Krankheitserscheinungen. Am 10. October wurde der jetzt 9100 g schwere Hund entblutet, durchgespült und

secirt. Der Sectionsbefund war der eines vollkommen gesunden Thieres; die mikroskopische Untersuchung der Niere zeigte das normale Bild.

Versuch 2. Eine 2000 g schwere Katze bekommt in derselben Weise vom 20. Juni bis zum 10. August jeden zweiten Tag à 1 g Zinkhämol, vom 10. bis zum 20. August Pause; vom 20. August bis zum 25. November jeden zweiten Tag dieselbe Dosis. Im Ganzen wurden verfüttert 75 g Zinkhämol = 1,155 g Zn, pro Kilo also 37,5 g Zinkhämol = **577 mg** Zn.

Auch dieses Thier blieb die ganze Zeit recht wohl. Am 25. November wurde die 2250 g schwere Katze entblutet, durchgespült und secirt. Section ergab einen vollkommen normalen Befund.

Versuch 3. Eine 1800 g schwere Katze bekommt in derselben Weise vom 15. September bis zum 3. November jeden zweiten Tag à 1 g Zinkhämol. Im Ganzen wurden verfüttert 26 g Zinkhämol = 0,4004 g Zn, pro Kilo also 14,4 g Zinkhämol = **222 mg** Zn.

Auch diese Katze blieb die ganze Zeit gesund und starb am 3. November an einer intercurrenten Krankheit. Die 1700 g schwere Katze wurde durchgespült und secirt. Die Section ergab nichts Pathologisches.

Ueber die chemische Analyse dieser Thiere werde ich weiter unten im Kapitel über die Ablagerung sprechen.

Wir ersehen aus diesen drei mit dem Zinkhämol-Kobert angestellten Versuchen, dass die Thiere bei monatelang dauerndem Gebrauche desselben intra vitam absolut keine Krankheitserscheinungen zeigten und auch am Sectionstische nichts Pathologisches wahrnehmen liessen. Der Hund zeigte sogar im Laufe von 4 Monaten, obwohl er nicht im Wachsen begriffen war, eine Gewichtszunahme um fast das Doppelte und die Katze des Versuches 2 nach 5 Monaten eine Zunahme um 13,5 %. Die leichte Gewichtsabnahme (um etwa 6 %) der Katze des 3. Versuches, die in $1\frac{1}{2}$ Monaten nur 26 g Zinkhämol bekommen hat, lässt sich sehr leicht auf die intercurrente Krankheit, an der sie zu Grunde ging, zurückführen. Besonders betonen möchte ich hier, dass sich, im Gegensatz zum Doppelsalz, bei den Zinkhämolthieren nicht die mindeste Spur irgend einer Veränderung am Magendarmtractus constatiren liess.

Wenn sich die an Thieren gewonnenen Resultate überhaupt auf den Menschen übertragen lassen, so ist das Zinkhämol in den Fällen, wo ein längerer Gebrauch eines Zinkpräparates für nothwendig gefunden wird, als relativ ungiftig aufs Wärmste zu empfehlen. So ist z. B. in England von Clifford-Allbutt (66) zur Behandlung der Chlorose in schweren Fällen eine Combination von Eisen (Ferrum sulfuricum) mit Zink (15 mg des phosphorsauren Salzes pro dosi) empfohlen worden. Prof. Kobert (67) empfiehlt in solchen Fällen, wie ich meine, mit Recht das Zinkhämol, als ein Präparat, mit dem wir bei der Chlorose zweien Aufgaben genügen können; erstens bringen wir dadurch in den Organismus einen hämoglobinbildenden Körper, das Hämol, und zweitens das Zink, welches die Ueberhäutung der nach Hösslin in den meisten Chlorosefällen im Darmcanal vorhandenen kleinen Ulcera besorgen kann. Es wäre daher sehr wünschenswerth, grössere Reihen von Versuchen mit dem Zinkhämol bei Chlorotischen anzustellen. Schaden wird es jedenfalls, soviel ich auf Grund meiner Versuche wohl behaupten darf, nicht.

IV. Locale Wirkung des Doppelsalzes und des Zinkalbuminats.

1. Wirkung aufs Herz.

Um die Beeinflussung des Herzens durch beide Zinksalze genauer zu studiren, wurde sowohl das ausgeschnittene Froschherz am Williams'schen Apparat befestigt und mit defibrinirtem Kuhblut durchströmt als auch das Froschherz durch einen Fensterschnitt blossgelegt.

a) Durchströmungsversuche am ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

Das normale Blutgemisch wurde aus 60 Theilen physiologischer Kochsalzlösung und 40 Theilen Blut bereitet.

In den nachstehenden Tabellen bedeutet T. die Zeit, P. die Anzahl der Pulse in der Minute und Q. die Menge des gelieferten Blutes in Cubikcentimetern pro Minute.

Versuch I.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 10 m.	24	4,0	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
12 m.	25	4,0	
15 m.	27	4,0	
20 m.	27	3,0	
23 m.	27	3,0	
25 m.	27	3,0	
26 m.	—	—	Zusatz von 1 mg Zn in Form des Doppelsalzes; Concentration also **1 : 50 000.**
29 m.	30	3,0	
35 m.	32	3,0	
50 m.	32	3,0	
11 h. — m.	32	3,0	
30 m.	32	4,0	
45 m.	32	4,0	
55 m.	32	3,5	Zusatz von noch 1 mg Zn in Form des Doppelsalzes; Conc. **1 : 25 000.**
12 h. 05 m.	32	3,5	Die Contractionen schwächer.
30 m.	32	2,0	
1 h. — m.	34	2,0	
20 m.	34	1,5	
35 m.	26	1,0	Die Herzschläge arrhythmisch.
50 m.	23	0	
55 m.	18	0	Contractionen kaum merklich.
2 h. — m.	8	0	Stillstand in starker Diastole.
5 m.	—	—	Einige Tropfen einer Helleboreinlösung aufs Herz gebracht.
8 m.	0	0	
10 m.	0	0	Diastole bleibt unverändert.
20 m.	0	0	

Versuch 2.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 25 m.	37	3,5	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
27 m.	40	3,5	
29 m.	40	3,5	
31 m.	—	—	Zusatz von 0,8 mg Zn in Form des Doppelsalzes; Concentration also **1 : 62 500.**
40 m.	42	3,5	
50 m.	43	3,5	
5 h. — m.	44	4,0	
10 m.	42	4,0	
25 m.	44	3,5	
35 m.	55	3,5	
45 m.	45	3,0	
47 m.	—	—	Zusatz von noch 0,8 mg Zn in Form der Doppelsalz; Conc. also **1 : 31 250.**
50 m.	45	3,0	
55 m.	45	3,0	Contractionen unvollkommen.
6 h. 25 m.	32	2,0	Es contrahirt sich nur der Ventrikel.
35 m.	17	0	
40 m.	9	0	
45 m.	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.

Das Giftblut wurde entfernt, Apparat und Herz mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und frisches, unvergiftetes Blutgemisch in den Apparat eingegossen. Das Herz macht keine Contractionen. Das Herz wird mechanisch etwas gedrückt. Kein Erfolg.

Versuch 3.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 53 m.	24	2,0	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
57 m.	24	2,0	
12 h. 4 m.	24	1,5	Zusatz von 1 mg Zn in Form des Doppelsalzes; Conc. also **1 : 50 000.**
10 m.	27	1,5	
20 m.	29	1,0	
30 m.	30	1,0	
35 m.	31	1,0	
40 m.	32	1,0	
1 h. 10 m.	32	1,0	
3 h. 30 m.	30	1,0	Zusatz von noch 1 mg Zn in Form des Doppelsalzes; Conc. also **1 : 25 000.**
50 m.	10	0,5	Contractionen sehr schwach.
4 h. — m.	8	0,5	
20 m.	8	0,5	Nur einzelne wellenartige Contrationen.
30 m.	4	0	
35 m.	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.

Der Apparat und das Herz wurden nach Entfernung des Giftblutes mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, Apparat mit frischer Blutmischung gefüllt, das Herz erholte sich aber nicht.

Versuch 4.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 55 m.	38	3,0	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
11 h. — m.	38	3,0	
5 m.	38	2,5	
10 m.	22	2,5	Zusatz von 1 mg Zn in Form des Doppelsalzes; Conc. also **1 : 50 000.**
20 m.	20	1,5	
25 m.	21	1,5	
45 m.	24	2,0	
12 h. 15 m.	28	2,5	
40 m.	34	2,5	
2 h. 40 m.	26	2,0	Die Contrationen sind schwach.
3 h. 20 m.	18	Unmessbar	Die Herzschläge arrhythmisch.
30 m.	17		
45 m.	13		Sehr schwache, wellenartige Contractionen.
4 h. 20 m.	8		
40 m.	0		Stillstand des Herzens in Diastole.

Versuch 5.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
12 h. 42 m.	38	4,0	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
44 m.	38	4,0	
45 m.	38	4,0	
46 m.	36	4,0	Zusatz von 1 mg Zn in Form des Albuminats; Conc. also **1 : 50 000.**
47 m.	35	4,5	
49 m.	35	4,5	
51 m.	35	4,5	
59 m.	34	4,5	Zusatz von noch 1 mg Zn in Form des Albuminats; Conc. also **1 : 25 000.**
1 h. 2 m.	29	4,5	
4 m.	19	4,0	
6 m.	17	3,5	Vorhöfe contrahiren sich nicht mehr.
8 m.	17	3,5	
10 m.	20	3,0	Die Contractionen des Ventrikels schwach, von der Herzspitze zur Basis des Herzens fortschreitend.
13 m.	24	3,5	
15 m.	29	2,5	
19 m.	25	2,0	
24 m.	26	1,5	
25 m.	25	1,5	Contractionen kaum merklich.
27 m.	21	1,5	
29 m.	14	1,5	
30 m.	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.
35 m.	—	—	Das Herz wird mit einigen Tropfen Helleboreïnlösung betupft, es bleibt trotzdem todt.

Versuch 6.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 7 m.	29	4,5	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
9 m.	29	4,5	
11 m.	28	4,5	
13 m.	28	4,5	Zusatz von 1 mg Zn in Form des Albuminats; Conc. also **1:50000.**
25 m.	28	5,0	
45 m.	30	4,5	
51 m.	32	4,5	
54 m.	32	5,0	
11 h. 10 m.	35	5,5	
14 m.	35	5,5	
22 m.	35	5,5	
45 m.	35	5,5	
55 m.	38	4,5	
12 h. — m.	38	4,5	
15 m.	21	4,0	
30 m.	21	3,5	
45 m.	26	2,5	Die Herzschläge arhythmisch.
50 m.	27	2,0	
55 m.	25	1,5	
1 h. — m.	20	2,0	Die Contractionen sehr schwach.
10 m.	19	1,5	
20 m.	18	1,5	
30 m.	15	1,0	Die Contractionen kaum merklich.
45 m.	14	0,5	
48 m.	14	0,5	Nur leichte wellenartige Contractionen.
55 m.	10	0	
2 h. 5 m.	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.

Nach Entfernung des Giftblutes wurde der Apparat mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und mit frischer Blutmischung, der 1 mg Atropin zugesetzt wurde, versetzt. Die Vorhöfe machen wohl einige leichte Contractionen, zum eigentlichen Herzschlag kommt es aber nicht.

Versuch 7.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 19 m.	37	7,0	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
21 m.	40	7,5	
25 m.	40	7,5	
30 m.	42	7,5	Zusatz von 1 mg Zn in Form des Albuminats; Conc. also **1:50000.**
40 m.	40	7,0	
44 m.	42	7,5	
45 m.	42	7,0	
57 m.	42	7,0	
12 h. 4 m.	42	7,0	
30 m.	41	7,5	
50 m.	40	7,5	
1 h. 10 m.	38	8,0	
20 m.	37	8,0	
35 m.	37	7,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
2 h. 54 m.	45	3,0	Die Contractionen sind schwach.
59 m.	44	2,5	
3 h. 10 m.	40	3,0	Es contrahirt sich nur der Ventrikel.
20 m.	37	3,0	
30 m.	36	2,5	
40 m.	37	2,0	
4 h. — m.	33	1,5	Kaum merkliche wellenartige Contractionen.
20 m.	29	0,5	
30 m.	30	0	
40 m.	18	0	
50 m.	0	0	Stillstand des Herzens in starker Diastole.

Auch in diesem Versuche blieb die Füllung des Apparates mit frischem Blute, dem 1 mg Atropin zugesetzt wurde, ohne Erfolg. Es traten wohl einige schwache Contractionen des Herzens ein; zum eigentlichen Pulsiren kam es aber nicht.

Aus diesen eben angeführten Durchströmungsversuchen des Froschherzens am Williams'schen Apparat ergiebt sich Folgendes: bei Zusatz von 1 mg Zn sowohl in Form des Doppelsalzes als des Albuminats zu 50 ccm des normalen Blutgemisches wird das Froschherz zwar langsam, aber doch abgetödtet, so dass durchschnittlich (aus den Versuchen 4, 6 und 7 berechnet) nach etwa 5 Stunden der diastolische Herzstillstand eintritt. Wird aber im Verlaufe des Versuches noch 1 mg Zn demselben Blutgemisch zugesetzt (Versuche 1, 2, 3 und 5), so lässt sich zuweilen schon in den ersten Minuten eine deutliche Beeinträchtigung der Herzaction wahrnehmen und durchschnittlich etwa nach 1 Stunde, vom Zusatz des zweiten Milligramm Zn an gerechnet, ist das Herz todt. 2 mg Zn auf 50 ccm des normalen Blutgemisches, also eine Concentration von 1 : 25000 scheint daher auf das Herz eine schnell abtödtende Wirkung zu haben.

Die Frequenz der Herzthätigkeit leidet dabei viel weniger als die Leistungsfähigkeit des Herzens, so dass die Zahl der Herzschläge bis kurz vor dem Tode unverändert bleibt, während die Pumpkraft des Herzens und das Pulsvolumen schon verhältnissmässig früh bis zum Unmessbarwerden der Abflussmenge beeinträchtigt wird. Entsprechend dieser abnehmenden Leistungsfähigkeit werden die Contractionen des Herzens immer unvollkommener, schwächer und endlich wellenartig, so dass man mit dem Auge dem Herzen ganz nahe kommen muss, um dieselben wahrzunehmen. Einige Male liess sich auch eine Arrhythmie der Herzschläge beobachten (Versuche 1, 4 und 6).

Der Herzstillstand erfolgte in allen Fällen in mehr oder weniger stark ausgesprochener Diastole, wobei die Contractionen des Ventrikels die der Vorhöfe zuweilen (Versuche 2, 5 und 7) überdauerten. Dass der durch das Zink bewirkte Herzstillstand mit den Hemmungsapparaten des Herzens nichts zu thun hat, geht aus der Thatsache hervor, dass der Zusatz von Atropin zur frischen Blutmischung (Versuche 6 und 7) auf das still stehende Herz völlig ohne Einfluss bleibt. Um die Ursache des bei der Zinkvergiftung eintreten-

den diastolischen Herzstillstandes noch weiter zu ermitteln, wurde versucht, auf das stillstehende Herz einige Tropfen einer Helleboreïnlösung, welche bekanntlich genau wie Digitalin wirkt, zu bringen (Versuche 1 und 5). Auch dies blieb ohne Einfluss und veränderte nicht die Diastole in Systole. Wir dürfen daher annehmen, dass durch das Zink der Herzmuskel und die davon schwer trennbaren excitomotorischen Ganglien des Herzens gelähmt werden.

Es wurde ferner versucht, durch Ersatz des vergifteten Blutes durch ganz frisches, unvergiftetes, nachdem Apparat und Herz zuvor mit physiologischer Kochsalzlösung energisch ausgewaschen worden waren, die bestehende Herzaffection aufzuheben. Es liess sich aber auch damit nichts ändern, was für eine gröbere Structurveränderung des Herzmuskels durch das Zink spricht. Diese Thatsache spricht gegen die Ansicht von Heubel [68], der bewiesen zu haben glaubt, dass selbst das starre Herz in allen Fällen wieder zu schlagen beginnt, falls man es sofort und zwar energisch auswäscht.

Aus dem eben Erörterten geht zwar zur Genüge hervor, dass das Zink in beiden Formen eine specifische Wirkung aufs Herz hat, also ein Herzgift ist. Auf die Wirkung des Zinks auf die Skelettmuskeln werden wir später zurückkommen.

b) Versuche an Fröschen mit Freilegung des Herzens durch einen Fensterschnitt.

Zu diesen Versuchen wurden die Frösche zuerst durch subcutane Injection von 0,1 ccm „Froschcurare“, das nur minimale Spuren dieses Giftes enthält, in einen Lähmungszustand gebracht. Erst 2 Stunden nach der Curaresirung wurden die Frösche zu den Versuchen angewandt. Durch einen Hautschnitt und Entfernung des Sternums wurde das Herz freigelegt. Die Doppelsalzlösung wurde theils in den Oberschenkel, theils in den dorsalen Lymphsack injicirt.

Versuch 8. 50 g schwerer Frosch.

T.	P.	Bemerkungen.
11 h. 30 m.	26	
35 m.	26	
40 m.	—	Subcutane Injection von 4 mg Zn in Form des Doppelsalzes.
45 m.	24	
12 h. — m.	17	
20 m.	14	
40 m.	13	
1 h. — m.	13	
30 m.	12	
4 h. — m.	17	Contractionen sehr schwach.
15 m.	18	
5 h. 15 m.	10	Contractionen kaum merklich.
30 m.	12	
6 h. — m.	0	Stillstand des Herzens. Thier bewegt sich noch.

Versuch 9. 60 g schwerer Frosch.

T.	P.	Bemerkungen.
11 h. — m.	35	
10 m.	35	
15 m.	—	Subcutane Injection von **6 mg** Zn in Form des Doppelsalzes.
30 m.	37	
12 h. — m.	33	
1 h. — m.	30	
45 m.	32	
2 h. — m.	30	
25 m.	30	Herzaction etwas schwächer.
4 h. 30 m.	27	
50 m.	20	Contractionen sehr schwach.
5 h. 15 m.	16	Contractionen wellenförmig.
6 h. — m.	0	Stillstand des Herzens.

Versuch 10. 60 g schwerer Frosch.

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. — m.	40	
5 m.	40	
10 m.	—	Subcutane Injection von 8 **mg** Zn in Form des Doppelsalzes.
15 m.	40	
1 h. 45 m.	30	Herzschläge arhythmisch.
2 h. 30 m.	25	
3 h. 30 m.	20	Contractionen schwach.
4 h. — m.	16	Contractionen wellenförmig.
15 m.	0	Stillstand des Herzens.

Versuch 11. 50 g schwerer Frosch.

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 30 m.	40	
35 m.	—	Subcutane Injection von 8 **mg** Zn in Form des Doppelsalzes.
1 h. 20 m.	36	
45 m.	32	
3 h. 40 m.	24	Contractionen sehr schwach.
4 h. 15 m.	19	
30 m.	16	Kaum merkliche Contractionen.
5 h. — m.	0	Stillstand des Herzens.

Zu den Ergebnissen der Versuche am Williams'schen Apparat können wir auf Grund dieser Beobachtungen des Froschherzens durch den Fensterschnitt Folgendes hinzufügen: Auch hier erfolgte eine Abschwächung und eine Abnahme der Frequenz des Pulses kurz vor dem vollständigen Absterben des Herzens, welches bei Application von 4—6 mg Zn nach etwa 6 Stunden und bei 7—8 mg nach 4 Stunden

eintrat. Berücksichtigen wir dabei, dass bei der für Frösche letalen Dose von 4,5 mg Zn der Tod derselben erst mehrere Stunden später erfolgte, so können wir daraus vielleicht den Schluss ziehen, dass bei der Zinkvergiftung das Herz das zuerst absterbende Organ ist.

Der Zeit des Herztodes bei den Beobachtungen desselben durch den Fensterschnitt entspricht bei den Froschversuchen das erste Auftreten der Vergiftungserscheinungen: Parese der Extremitäten, Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, Mattigkeit und Trägheit. Die Möglichkeit des causalen Zusammenhanges dieser Erscheinungen mit dem Sistiren der Herzaction, wie dies von Testa ([58]) behauptet wird, will ich nicht bestreiten, die Lähmung der Extremitäten aber ist, wie ich wohl auf Grund meiner noch zu besprechenden Versuche behaupten darf, ausserdem noch eine davon ganz unabhängige, directe Wirkung des Zinks auf die quergestreifte Musculatur, die aber erst nach dem Herzstillstand zur vollen Entwickelung kommt.

2. Blutdrucksversuche.

Versuch I. Es wurde ein kleiner Hund von 5000 g Gewicht aufgebunden, links die Vena jugularis communis, rechts die Carotis communis freigelegt; erstere wurde mit einer Injections-, die zweite mit einer Glascanüle versehen. Diese wurde vermittelst eines Gummischlauches mit dem Manometer in Verbindung gesetzt. T. = Zeit; P. = Pulsfrequenz pro Minute; Bd. = Blutdruck in Millimetern Quecksilber.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 40 m.	130—150	124	
41 m.	120—150	120	
42 m.	120—140	124	
43 m.			Injection von 1 ccm Zinkalbuminat = 1 mg Zn.
44 m.	116—130	128	
45 m.			1 ccm Albuminat = 1 mg Zn.
46 m.	110—130	140	
48 m.	120—130	140	
50 m.	120—140	132	
51 m.			1 ccm Albuminat = 1 mg Zn.
52 m.	120—140	135	
55 m.	120—140	152	
56 m.			1 ccm Albuminat = 1 mg Zn.
58 m.	124—140	150	
12 h. — m.	120—140	174	
2 m.	120—140	170	
4 m.	120—150	140	
5 m.			1 ccm Albuminat = 1 mg Zn.
6 m.	120—140	135	
8 m.	124—150	135	
10 m.	120—150	140	
11 m.			1 ccm Albuminat = 1 mg Zn.
12 m.	130—150	140	
14 m.	130—150	130	
16 m.	130—150	116	
18 m.	100—150	120	
20 m.	104—156	135	
21 m.			2 ccm Albuminat = 1 mg Zn.
23 m.	104—156	135	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 25 m.	100—160	120	
26 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
27 m.	84—136	120	
30 m.	100—150	120	
31 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
32 m.	110—150	120	
34 m.	110—150	120	
35 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
36 m.	110—150	120	
38 m.	90—150	120	
40 m.	90—140	120	
41 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
42 m.	104—144	120	
44 m.	100—150	120	
45 m.	100—140	120	
46 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
47 m.	100—150	130	Hund hat starken Speichelfluss.
48 m.	100—150	130	
49 m.	100—144	120	
50 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
51 m.	100—140	130	
52 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
53 m.	96—136	126	
54 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
55 m.	100—140	144	
56 m.	100—140	152	
57 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
58 m.	110—130	150	
— m.	110—130	168	
5 m.	110—130	168	
10 m.	110—150	162	
12 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
13 m.	110—130	162	Der Versuch wird unterbrochen.

Es wurden also dem Hunde im Laufe von 1½ Stunden 30 ccm Zinkalbuminat (= 30 mg Zn), pro Kilo also **6 mg** Zn intravenös injicirt, ohne wahrnehmbare Veränderungen am Blutdrucke und am Pulse hervorgerufen zu haben.

Die Canülen wurden entfernt, die Wunden genäht und der Hund weiter beobachtet. Er lebte noch 10 Tage nach dem Versuche und ging an Eiterung der Halswunde zu Grunde. Die Section ergab einen vollkommen normalen anatomischen Befund.

Versuch 2. Hund von 8200 g. Rechte Carotis communis steht mit dem Manometer in Verbindung; in die Vena jugularis eine Injectionscanüle eingeführt. Da sich eine starke Unruhe des Thieres voraussehen liess, so wurde es tracheotomirt, in die Trachea eine mit einem Blasebalg in Communication stehende Canüle eingeführt, das Thier curaresirt und durch den Blasebalg die künstliche Athmung unterhalten.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
10 h. 40 m.	114—130	190	Starke Unruhe des Thieres.
41 m.	120—130	192	
42 m.	130—150	188	Injection von Curare.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
10 h. 43 m.	120—140	180	
45 m.	130—150	180	
46 m.	130—140	192	
47 m.	110—120	192	
48 m.	100—110	192	
49 m.	90—100	192	Das Thier liegt ruhig; künstliche Athmung.
51 m.	80—90	192	
53 m.	80—90	200	
54 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn intravenös injicirt.
55 m.	80—90	200	
56 m.	80—90	204	
58 m.	70—90	204	
59 m.	70—90	204	
11 h. — m.	70—90	204	
2 m.	70—90	220	
4 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
5 m.	80—90	232	
6 m.	80—90	232	
7 m.	80—90	200	
8 m.	80—90	200	
10 m.	80—90	180	
11 m.	80—90	165	
12 m.			1 ccm des Doppelsalzes = 3 mg Zn.
13 m.	80—90	165	
14 m.	80—90	165	
15 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
16 m.	90—100	171	
17 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
18 m.	80—90	174	
19 m.	80—100	174	
20 m.	100—130	174	
21 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
22 m.	110—130	180	
24 m.	100—120	180	
25 m.	100—110	180	
26 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
27 m.	90—110	180	
29 m.	80—100	177	
30 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
31 m.	90—100	177	
33 m.	120—140		
35 m.	120—140		
36 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
37 m.	120—140	150	
41 m.	110—130	170	
42 m.	110—120	196	
44 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
12 h. — m.	110—120	156	
2 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
5 m.	110—120	135	
7 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
10 m.	110—120	144	
15 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
20 m.	70—80	144	
25 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
27 m.	110—120	150	Zuckungen.
29 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
30 m.	90—100	150	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 32 m.	90—100	140	
33 m.			Etwas Curare injicirt.
34 m.	90—100	135	
35 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
36 m.	110—140	135	
40 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
42 m.	110—130	135	
45 m.	100—130	120	
46 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
47 m.	110—140	120	
49 m.	110—150	120	
50 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
53 m.	110—150	120	
55 m.	110—140	110	
57 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
59 m.	110—120	110	
1 h. — m.	110—130	110	
2 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
4 m.	100—120	115	
7 m.	100—120	115	
8 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
9 m.	110—120		
11 m.	110—140		
12 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
14 m.	110—140	105	
16 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
20 m.	110—120	120	
22 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
24 m.	120—150	120	Puls sehr klein.
26 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
28 m.	110—120	110	
30 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
35 m.	100—140	90	
37 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
40 m.	100—120	120	
42 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
45 m.	100—140	90	
47 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
50 m.	110—150	90	
54 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
58 m.	110—140	90	
2 h. — m.	110—130	85	
5 m.	110—120	70	
10 m.	110—120	70	Versuch unterbrochen. Einige Minuten darauf war das Thier todt.

Es wurden im Laufe von 3½ Stunden dem Hunde 61 ccm des Doppelsalzes = 183 mg Zn, pro Kilo also 22,8 mg Zn intravenös injicirt. Am Blutdrucke liess sich fast keine Veränderung wahrnehmen, der Puls dagegen zeigte eine allmählige Abnahme der Frequenz von 200 bis auf 70 Schläge pro Minute. Das Thier wurde darauf entblutet, durchgespült und secirt, wobei sich eine ausgesprochene Hyperämie und Ekchymosirung auf der Höhe der Falten der Dünn- und Dickdarmschleimhaut zeigte.

Aus diesen zwei Blutdruckversuchen und hauptsächlich aus dem zweiten, der 3½ Stunden dauerte, ist es ersichtlich, dass das Zink, selbst bei tödtlicher Dose, keine sofortige, directe Einwirkung auf den Blutdruck hat. Der Puls zeigt im zweiten

Versuche eine allmählige langsame Abnahme der Frequenz, was mit den Versuchen am Froschherzen in Uebereinstimmung steht.

3. Wirkung des Zinks auf die Gefässe.

Die Wirkung des weinsauren Zinkoxydnatrons auf die Gefässe wurde an einer Niere einer eben geschlachteten Kuh untersucht.

Versuch I. Die Niere wurde mit den nöthigen Cautelen behandelt und der Durchströmungsversuch in der von Prof. Kobert [69] und Thomson [70] beschriebenen Weise ausgeführt. T. = Zeit; Q. = Quantität des in einer Minute durchflossenen Blutes. Druck im Apparat = 80 mm Quecksilber.

T..	Q.	Bemerkungen.
3 h. 21 m.	48	Normales Blut.
22 m.	42	
23 m.	30	
24 m.	36	
25 m.	46	
26 m.	44	
27 m.	50	
28 m.	34	
29 m.	40	
30 m.	40	4 mg Zn auf 200 ccm Blut; Concentration des Giftes
31 m.	80	also **1 : 50000.**
32 m.	80	Normales Blut.
33 m.	80	
34 m.	50	
35 m.	55	
36 m.	45	
37 m.	46	
38 m.	44	4 mg Zn auf 200 ccm Blut; Concentration des Giftes
39 m.	80	also **1 : 50000.**
40 m.	80	Normales Blut.
41 m.	74	
42 m.	56	
43 m.	36	
44 m.	34	
45 m.	34	
46 m.	36	2 mg Zn auf 200 ccm Blut; Concentration des Giftes
47 m.	55	also **1 : 100000.**
48 m.	55	Normales Blut.
49 m.	42	
50 m.	30	
51 m.	28	
52 m.	30	2 mg Zn auf 200 ccm Blut; Concentration des Giftes
53 m.	40	also **1 : 100000.**

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 55 m.	40	Normales Blut.
56 m.	26	
57 m.	34	
58 m.	24	
59 m.	20	
4 h. — m.	28	1 mg Zn auf 200 ccm Blut; Concentration des Giftes also **1 : 200000.**
1 m.	30	
2 m.	33	
3 m.	35	Normales Blut.
4 m.	30	
5 m.	35	
6 m.	34	
7 m.	30	
8 m.	26	
9 m.	20	
10 m.	30	1 mg Zn auf 200 ccm Blut; Concentration des Giftes also **1 : 200000.**
11 m.	35	
12 m.	45	Normales Blut.
13 m.	30	
14 m.	24	
15 m.	18	
16 m.	18	Versuch beendet.

Dieser Durchströmungsversuch zeigt uns, dass das Doppelsalz, schon in sehr kleinen Mengen dem Blute zugesetzt, eine starke Vermehrung der Ausflussgeschwindigkeit, also eine Erweiterung der Gefässe bewirkt.

Um mich zu überzeugen, dass diese Wirkung wirklich auch mit dem Zink, und nicht etwa nur der im Doppelsalz vorhandenen Weinsäure zukommt, habe ich beim folgenden Durchströmungsversuch die Niere theils mit Zinkalbuminat, theils mit weinsaurem Natron in der Concentration, wie sie im Doppelsalze vorhanden war, durchströmt. Dass die Salze vieler organischen Säuren erweiternd auf die Gefässe isolirter Organe wirken, ist bekannt.

Versuch 2. Niere einer Kuh. Druck im Apparat 100 mm Hg.

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 23 m.	60	Normales Blut.
24 m.	75	
25 m.	75	
26 m.	60	
27 m.	50	
28 m.	30	
29 m.	20	

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 30 m. 31 m. 32 m.	25 20 20	
33 m. 34 m.	10 15	1,5 mg Zn (als Albuminat) auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.
35 m. 36 m. 37 m. 38 m.	10 10 10 8	Normales Blut.
39 m. 40 m.	12 12	1,5 mg Zn (als Albuminat) auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.
41 m. 42 m. 43 m. 44 m. 45 m. 46 m. 47 m.	10 12 13 16 15 24 25	Normales Blut.
48 m.	40	1,5 mg Zn (als Albuminat) auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.
49 m. 50 m. 51 m. 52 m. 53 m. 54 m.	32 36 32 30 30 20	Normales Blut.
55 m.	37	1,2 mg Zn (als Albuminat) auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.
56 m. 57 m.	23 20	Normales Blut.
58 m. 59 m.	30 30	1,5 mg Zn (als Albuminat) auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.
4 h. — m. 1 m. 2 m.	20 20 20	Normales Blut.
3 m.	35	1,5 mg Zn (als Albuminat) auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.
4 m. 5 m.	22 20	Normales Blut.
6 m.	25	6 mg Weinsäure als Natronsalz auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.

T.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 7 m.	45	Normales Blut.
8 m.	38	
9 m.	32	
10 m.	15	
11 m.	20	
12 m.	30	
13 m.	20	
14 m.	20	
15 m.	35	6 mg Weinsäure als Natronsalz auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333333.
16 m.	40	
17 m.	25	Normales Blut.
18 m.	25	
19 m.	25	
20 m.	20	
21 m.	18	
22 m.	20	
23 m.	20	
24 m.	30	6 mg Weinsäure als Natronsalz auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333333.
25 m.	22	Normales Blut.
26 m.	20	
27 m.	18	Versuch beendet.

Es ergiebt sich aus diesem Versuche, dass in der That dem weinsauren Natron eine erhebliche erweiternde Wirkung auf die Gefässe zukommt, dass aber auch das Zinkalbuminat eine sehr starke Vermehrung der Ausflussgeschwindigkeit bewirkt, so dass die Wirkung des Doppelsalzes als eine aus den gleichartigen Wirkungen des Zinks und des weinsauren Natrons zusammengesetzte zu betrachten ist. Es bringt also das Zink eine Lähmung der Gefässe zu Stande, und zwar entweder ihrer Muskeln oder der Endigungen der vasomotorischen Nerven. Diese letztere Alternative ist nicht ohne Weiteres mit Sicherheit zu entscheiden; allein die Vermuthung kann doch geäussert werden, dass es in diesem Falle die Gefässmuskeln sind, welche von der Wirkung betroffen werden, da auch andere glatte Muskeln und zwar die des Oesophagus, wie die später zu beschreibenden Goltz'schen Kletterversuche zeigen, durch das Zink gelähmt werden. Dass trotz dieser Gefässlähmung kein Sinken des Blutdruckes bei den Blutdruckversuchen zu beobachten war, lässt sich wohl durch die compensirende Wirkung des Gefässnervencentrums erklären.

Es steht diese von mir beobachtete Erweiterung der Gefässe in directem Widerspruch mit der durch die Erfahrung am Krankenbett constatirten adstringirenden Wirkung der Zinksalze. Aber auch das Ichthyol und die Gerbsäure, welch letztere unter den vegetabilischen Adstringentien den ersten Rang einnimmt, wirken wie das Zink beim Durchströmungsversuch gefässerweiternd, während der Arzt am Kranken-

bett hundertmal Gefässverengerung constatirt hat. Wir können uns diesen Widerspruch wohl nur so erklären, dass die verschiedene Anordnung des Versuches daran schuld ist, indem der Pharmakologe beim Durchströmungsversuch das Gift von innen auf das Gefäss wirken lässt, der Arzt am kranken Menschen aber von aussen. Es ist sehr wohl denkbar, dass diese Verschiedenheit der Anordnung eine Verschiedenheit der Wirkung bedingt. Ausserdem ist zu bedenken, dass die von mir angewandten Zinksalze so gewählt waren, dass sie möglichst wenig locale Wirkungen entfalten, während die officinellen Zinkpräparate umgekehrt gerade local wirken und dadurch adstringiren.

Die folgende Tabelle mag zum Vergleich der Wirkung des Zinks auf die Gefässe mit der anderer Metalle dienen, wobei zu bemerken ist, dass alle Metalle in Form möglichst wenig ätzender Doppelsalze benutzt wurden.

Wirkung der Metalle auf die peripheren Gefässe.

Nr.	Metall.	Wirkung.	Untersucht von:
1.	Eisen . .	In grossen Dosen hochgrad. Erweiterung	Kobert (69).
2.	Gold . .	Mässige bis hochgradige Erweiterung	Schultz (71).
3.	Kobalt . .	Indifferent	Stuart (72).
4.	Kupfer . .	Geringe bis hochgradige Verengerung	Kobert (69).
5.	Mangan .	Starke bis hochgradige Erweiterung .	Kobert (69).
6.	Molybdän .	Erweiterung d. Gefässe d. Darmtractus	Marti (73).
7.	Nickel . .	Indifferent	Stuart (72).
8.	Platin . .	Mässige bis hochgradige Erweiterung	Kobert (69).
9.	Quecksilber	Starke Verengerung	Kobert (69).
10.	Uran . .	Mässige bis hochgradige Erweiterung	Woroschilsky (74).
11.	Wismuth .	Geringe bis hochgradige Erweiterung	Kobert (69).
12.	Wolfram .	Indifferent	Kohan-Bernstein (74).
13.	Zink . .	Starke bis hochgradige Erweiterung .	Sacher.

Erklärung: Gering = bis 25 %, mässig = 25—50 %, stark = 50—75 %, hochgradig = 75—100 % und darüber.

Wie man sieht, herrscht keine Uebereinstimmung in der Wirkung der Metalle, sondern einige wirken gar nicht auf die Gefässe ein, andere veranlassen Verengerung und noch andere Erweiterung derselben.

4. Wirkung des Doppelsalzes und des Zinkalbuminats auf den quergestreiften Muskel.

Zu diesen Versuchen wurden theils die ganzen hinteren, von der sie bedeckenden Haut befreiten und im Hüftgelenk abgeschnittenen Froschextremitäten oder nur die von ihrer Insertions- und Ursprungsstelle abgeschnittenen einzelnen Musculi sartorii benutzt. Beide Extremitäten resp. Muskeln kamen darauf in je ein Schälchen mit gleicher Quantität physiologischer Kochsalzlösung; das eine blieb ohne Zusatz, dem anderen wurde entweder das Doppelsalz oder Zinkalbuminat bis zu einer bestimmten Concentration hinzugefügt. Von Zeit zu Zeit wurde die

Erregbarkeit der beiden Muskeln mit dem faradischen Strom vermittelst des Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparates (Grenet) vom Nerven resp. von dessen Eintrittsstelle in den Muskel aus geprüft und der minimalste Rollenabstand, der noch eine Zuckung hervorrief, notirt. Falls zum Versuche noch ganze Extremitäten benutzt wurden, so wurde die Erregbarkeit immer an gleichen Muskeln (gewöhnlich M. sartorius) mit einander verglichen.

Ich führe aus einer grossen Reihe dieser Versuche nur einige an: in allen bedeutet 1 den unvergifteten und 2 den vergifteten Muskel. R.-A. = Rollenabstand.

Versuch 1. Zusatz von 1 ccm Doppelsalzlösung = 4 mg Zn auf 40 ccm physiologische Kochsalzlösung; Concentration also **1:10000.**

Um 12 h.	1.	Contraction bei 110 mm R.-A.
	2.	„ „ 110 „ „
„ 2 h.	1.	„ „ 110 „ „
	2.	„ „ 90 „ „
„ 7 h.	1.	„ „ 100 „ „
	2.	Keine Contraction bei Anwendung des stärksten Stromes.

Es erfolgte also bei einer Concentration von 1:10000 schon nach 7 Stunden eine vollständige Lähmung des vergifteten Muskels, während der unvergiftete noch bei 100 mm R.-A. deutlich reagirte.

Versuch 2. Zusatz von 0,5 ccm Doppelsalzlösung = 2 mg Zn auf 40 ccm physiologische Kochsalzlösung; Concentration also **1:20000.**

Um 10 h.	1.	Contraction bei 160 mm R.-A.
	2.	„ „ 160 „ „
„ 4 h.	1.	„ „ 100 „ „
	2.	„ „ 50 „ „
„ 6 h.	1.	„ „ 100 „ „
	2.	„ „ 40 „ „
Um 9 h. Morgens	1.	„ „ 100 „ „
des nächsten Tages	2.	Keine Contraction bei Anwendung des stärksten Stromes.

Bei einer Concentration von 1:20000 erfolgte also die vollständige Lähmung erst nach 24 Stunden, während der unvergiftete Muskel zu dieser Zeit noch bei 100 mm R.-A. reagirte.

Versuch 3. Zusatz von 0,5 ccm Doppelsalzlösung = 2 mg Zn auf 50 ccm physiologische Kochsalzlösung; Concentration also **1:25000.**

Um 1 h.	1.	Contraction bei 150 mm R.-A.
	2.	„ „ 150 „ „
„ 6 h.	1.	„ „ 150 „ „
	2.	„ „ 120 „ „
„ 10 h. des	1.	„ „ 140 „ „
nächsten Tages	2.	„ „ 80 „ „
Um 6 h.	1.	„ „ 130 „ „
	2.	„ „ 60 „ „
„ 10 h. des	1.	„ „ 80 „ „
dritten Tages	2.	„ „ 50 „ „
Um 6 h.	1.	Keine Contraction bei Anwendung des stärksten Stromes.
	2.	„ „ „ „ „ „ „

Beide Muskeln starben also nach 55 Stunden ab; während dieser Zeit zeigte der vergiftete Muskel eine etwas herabgesetzte Erregbarkeit im Vergleich mit dem unvergiftet gebliebenen. Damit scheint mir bewiesen, dass Zink noch bei 20000—25000facher Verdünnung

auf Froschmuskeln merkbar einwirkt, indem allmählig abnehmende electrische Erregbarkeit eintritt. Ausserdem konnte man noch Folgendes beobachten: Die vergifteten Extremitäten wurden nach einiger Zeit starr, in den Gelenken schwer biegsam, und die Muskeln mit einer silberglänzenden Schicht bedeckt, die wohl aus Zink bestehen dürfte. Diese Schicht liess sich nicht ohne Verletzung des Muskels abkratzen; ausserdem waren die Muskeln an der Oberfläche sowohl als auf dem Querschnitt von viel blasserer Farbe als die unvergiftet gebliebenen. Versuche mit dem Zinkalbuminat ergaben ganz analoge Resultate.

Zur Entscheidung der Frage, ob das Zink direct auf die quergestreifte Muskulatur, oder nur vermittelst der in derselben eingelagerten Nervenendigungen lähmend wirke, wurde folgender Versuch gemacht.

Versuch 4. Ein Frosch bekam 0,1 ccm des schon erwähnten, bekanntlich gerade nur diese letzten intramusculären Nervenendigungen lähmenden „Froschcurare". Nach einiger Zeit war der Frosch vollständig gelähmt. Auf electrischen Reiz reagirten die Muskeln mit heftigen Zuckungen. Darauf wurde eine Extremität in physiologische Kochsalzlösung mit Zusatz des Doppelsalzes (Concentration 1:10000), die andere in dieselbe Lösung ohne Zusatz gebracht. Nach 24 Stunden konnte man am Gastrocnemius der Extremität mit Zusatz des Doppelsalzes selbst bei Anwendung des stärksten Stromes keine Zuckungen hervorrufen, während an der Extremität ohne Zusatz der Gastrocnemius schon bei 100 mm R.-A. lebhafte Zuckungen zeigte.

Aus allen diesen und mehreren anderen Versuchen ergiebt sich, dass das Zink eine stark lähmende Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur an sich ausübt. Legte ich nur die Nerven in die Giftlösung, die zugehörigen Muskeln aber in physiologische Kochsalzlösung, so starben die Nervenstämme vor den Muskeln ab; jedoch scheint mir die Intensität der Giftwirkung auf die Muskelsubstanz stärker zu sein als auf die Nervenstämme. Eine genaue Prüfungsmethode der Einwirkung auf die intramuskulären Nervenendigungen stand mir leider nicht zu Gebote. Die Möglichkeit, dass auch diese durch das Zink gelähmt werden, ist dadurch selbstverständlich nicht ausgeschlossen.

Die Ergebnisse dieser verhältnissmässig leicht anzustellenden Versuche stehen im besten Einklange mit den früher beschriebenen, sowohl an Fröschen, als auch an Katzen bei intravenöser Application des Giftes beobachteten Lähmungserscheinungen. Ganz analoge Resultate erhielt auch Harnack([63]) an Kalt- und Warmblütern mit dem pyrophosphorsauren und valeriansauren Zink.

5. Wirkung des Doppelsalzes auf die der Willkür nicht unterworfene Muskulatur.

Um dieselbe zu untersuchen, haben wir uns folgender von Goltz constatirten Thatsache bedient: wenn man einem normalen Frosch das Rückenmark im Halstheil durchschneidet, das Rückenmark durchbohrt, den Frosch aufhängt und etwas Flüssigkeit in den Oesophagus bringt, so zeigt der Oesophagus perlschnurartige Bewegungen. Ist die glatte Musculatur oder das sie versorgende Nervengewebe gelähmt, so bleiben diese Bewegungen aus (Goltz'scher Kletterversuch).

Versuch I. Ein Frosch bekommt um 6 h. Abends 6 mg Zn subcutan und wird am folgenden Morgen todt gefunden. Der Oesophagus des in der eben beschriebenen Weise behandelten todten Frosches zeigte keine Bewegungen, während beim Controllfrosch dieselben zur entsprechenden Zeit recht lebhaft waren. In derselben Weise mit demselben Resultate wurde noch ein zweiter Versuch gemacht.

Es musste also das Zink lähmend wirken. Ob die Wirkung sich nur auf die unwillkürliche und zwar meist glatte Muskulatur, oder auch aufs intramuskuläre Nervengewebe erstreckte, bleibt unentschieden.

V. Ausscheidung und Ablagerung des Zinks.

1. Allgemeines über die zum Nachweis des Zinks gebrauchten Untersuchungsmethoden.

„Alle diese Gifte," sagt Dragendorff(75) von den Giften aus der Klasse der schweren Metalle, „zeichnen sich dadurch aus, dass ihre Reactionen mehr oder weniger undeutlich sind, oder wohl auch gänzlich ausbleiben, so lange sie mit organischen Stoffen gemengt vorliegen. Es muss deshalb die auf diese Gifte zu untersuchende Substanz voraufgehend einer Bearbeitung unterworfen werden, durch welche die organischen Stoffe möglichst unschädlich gemacht werden. Diese Bearbeitung ist je nach den verschiedenen Giften, die man aufsuchen will, eine verschiedene." Als eine der besten Methoden der Zerstörung der organischen Beimengungen gilt wohl die von Fresenius und Babo, weshalb auch ich mich zur Zerstörung der organischen Stoffe, in denen die Anwesenheit von Zink vermuthet worden ist, dieser Methode bediente. Dieselbe kommt im Wesentlichen darauf hinaus, dass die organischen Stoffe mittelst Chlor zerstört werden, welches letztere man sich in der Flüssigkeit selbst durch Zusammenwirken von Salzsäure und chlorsaurem Kali bilden lässt.

Der Untersuchung unterlagen: 1. die mit einem Hornmesser abgeschabte, möglichst blutfreie Magendarmschleimhaut, 2. die Leber, 3. die Muskeln und 4. die Knochen. Diese wurden fein zerkleinert, gewogen und in einen Glaskolben oder eine tiefe Porcellanschale gebracht. Ich habe es für gut gefunden, höchstens 50 g Substanz auf einmal zu analysiren, da bei grösseren Quantitäten die Zerstörung sehr langsam vor sich geht, während sie bei 30—40 g Substanz schon nach 24 Stunden beendet ist. Besonders gilt dieses für die Knochen. Die Substanz wurde darauf mit reiner Salzsäure versetzt, so dass diese etwa der Hälfte der vorhandenen (nicht getrockneten) Substanz an Gewicht gleich kam; da die Flüssigkeit dadurch noch nicht dünnflüssig wurde, so wurde noch etwas destillirtes Wasser zugesetzt. Dieser Mischung wird nun 1 g Kali chloricum zugesetzt und der Kolben resp. Schale aufs Wasserbad gestellt. Von Zeit zu Zeit wurden sie controllirt: sobald die Chlorentwickelung aufhörte oder die Flüssigkeit dunkler zu werden begann, wurde noch etwas chlorsaures Kali zugesetzt, wobei darauf geachtet wurde, dass kein starkes Aufschäumen stattfinde, was zuweilen den Austritt der flüssigen Massen aus dem Gefässe zur Folge hat. Es kam zuweilen auch vor, dass die Mischung nicht mehr sauer reagirte, dann wurde noch etwas Salzsäure zugesetzt; ebenso wurde durch öfteres Zugiessen von destillirtem Wasser dafür gesorgt, dass keine Eindickung der Mischung stattfinde. Nach etwa 24 Stunden war die Zerstörung zu Ende und es resultirte eine weingelbe, klare Flüssigkeit, die beim weiteren Stehenbleiben auf dem Wasserbade, ohne dass chlorsaures Kali

oder Salzsäure zugesetzt wurde, nicht mehr dunkel wurde. Die Zerstörung der organischen Massen nach dieser Methode ist keine vollständige, namentlich sind es der Zellstoff und das Fettgewebe, welche der Zerstörung energisch widerstehen, und in Gestalt von kleinen gelben Klumpen immer in der Flüssigkeit vorhanden waren. Durch Filtriren wurde dieselbe von ihnen befreit und der Filterrückstand zu weiterer Prüfung aufbewahrt. Die Zerstörungsflüssigkeit blieb noch eine kurze Zeit auf dem Wasserbade stehen, bis sie keinen Chlorgeruch mehr entwickelte.

Unabhängig von einander haben Lehmann hinsichtlich des Kupfers und Damaskin(76) hinsichtlich des Eisens gefunden, dass die Fresenius-Babo'sche Methode zu niedrige Werthe ergiebt, weil ein Theil der Metalle der Zerstörung entgeht. Für das Zink, glaube ich, ist die Methode dagegen brauchbar, wohl weil das Zink keine so feste Verbindung mit organischen Stoffen, wie es namentlich für das Eisen des Harns der Fall ist, bildet.

Nichtsdestoweniger wurden die ausgewaschenen Filterrückstände aller Portionen der betreffenden Organanalyse unter Beobachtung aller Cautelen zuerst in einem kleinen Porcellantiegel, darauf im Platintiegel geglüht, bis sie vollständig weiss wurden, in ganz verdünnter Salzsäure gelöst und ebenso wie die nach der Zerstörung erhaltene Flüssigkeit weiter behandelt.

In einem Theil der Analysen habe ich vor der Anwendung des chlorsauren Kali und Salzsäure die Substanz zuerst mit 10 % (des Gewichtes derselben) concentrirter Schwefelsäure behandelt, wie dies Lehmann für den Nachweis des Kupfers empfohlen hat; es resultirte nach 24 Stunden eine braune Flüssigkeit, die beim Zusatz mit chlorsaurem Kali und Salzsäure sich gleich aufzuhellen begann und nach kurzer Zeit eine vollkommen klare, weingelbe Flüssigkeit lieferte.

Die Vortheile dieser Combination bestehen darin, dass man dabei 1. viel weniger chlorsaures Kali verbraucht und 2. dass man die mit concentrirter Schwefelsäure versetzte Substanz auf mehrere Stunden sich selbst überlassen kann, ohne sie stetig beobachten zu müssen. Anderseits aber zeigte sich, dass besonders die Knochen und in viel geringerem Grade die Muskeln (nicht aber die Leber und Magendarmschleimhaut) bei der weiteren Behandlung mit chlorsaurem Kali und Salzsäure am Boden der Schale einen sandartigen Bodensatz zurücklassen, der sich nicht einmal bei 24stündiger Behandlung zerstören liess, während die darüberstehende klare Flüssigkeit schon längst anzeigte, dass die Zerstörung der organischen Substanzen schon beendet sei. Die Filterrückstände werden dadurch für weitere Prüfung viel zu gross. Es handelte sich dabei wahrscheinlich um Calciumsulfat.

Die weitere Behandlung der auf die eine oder die andere Weise erhaltenen Flüssigkeit geschah nach folgendem, von Autenrieth(77) angegebenen Schema: In die stark sauer reagirende Flüssigkeit wird etwa ½—1 Stunde lang ein langsamer Strom Schwefelwasserstoffgases eingeleitet. Die mit Schwefelwasserstoff gesättigte Flüssigkeit wird, nachdem der Kolben mit einem Korken lose verschlossen worden ist, über Nacht bei Seite gestellt: wenn am anderen Tage die Flüssigkeit noch stark nach Schwefelwasserstoff roch, so wurde sie weiter verarbeitet; wenn aber dieses nicht der Fall war, so wurde die Behandlung mit Schwefelwasserstoff wiederholt. Es entstand dabei einige Male ein gelber Niederschlag und zwar nur dann, wenn das Chlor nicht vollständig ausgetrieben worden war (ausgefallener Schwefel des Schwefelwasserstoffgases). Auf jeden Fall wurde die Flüssigkeit am anderen Morgen filtrirt und das Filter, auf dem sich das Zink, als durch Schwefelwasserstoff aus salzsaurer Lösung unfällbar, nicht befinden konnte, nicht weiter beachtet. Das Filtrat wurde mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaction versetzt, wobei stets eine Dunkelfärbung der Flüssigkeit eintrat, dann Schwefelammonium zugesetzt. Es entstand dabei immer ein Niederschlag, da es in meinen Flüssigkeiten nie an Eisenverbindungen und Phosphaten der Erden und Erdalkalien fehlte. Dieser Niederschlag war besonders bei den Knochenanalysen

zuweilen so massenhaft, dass er anfangs den ganzen Kolben einnahm. Nachdem sich derselbe abgesetzt hatte, wurde Essigsäure bis zur stark sauren Reaction zugefügt, tüchtig durchgerührt und die Mischung einige Stunden lang ruhig bei Seite oder zur Beschleunigung der Reaction auf dem Wasserbade stehen gelassen. Der Niederschlag wurde dabei viel geringer und heller, indem das gefällte Schwefeleisen von der Essigsäure gelöst wird; ebenso gehen die Phosphate hierbei zum Theil in Lösung. Der bleibende Niederschlag wird auf einem Filterchen gesammelt, vollständig ausgewaschen und nach dem Austrocknen im Platintiegel geglüht. Dieses Verfahren ist zu quantitativer Bestimmung nicht zulässig, da es mit beim Glühen entstehenden Verlusten verbunden sein kann. Man thut daher gut, den Schwefelzinkniederschlag in erwärmter Salpetersäure zu lösen, im Porcellantiegel einzudampfen und erst dann zu glühen. Der Glührückstand wurde in wenig heisser, verdünnter Schwefelsäure gelöst und das Zink in dieser Lösung durch folgende Reactionen nachgewiesen:

a) Ein Theil der Lösung wird mit viel Natriumacetat versetzt: trübt sich hierbei die Flüssigkeit (Ferriphosphat), so wird abfiltrirt; Schwefelwasserstoff fällt im Filtrate weisses Zinksulfid.

b) Ferrocyankalium fällt einen weissen, in verdünnten Säuren unlöslichen Niederschlag von Ferrocyanzink. Diese Reaction ist eine sehr empfindliche; bei 0,5 mg Zink im Liter Wasser entsteht nach Mylius innerhalb 5 Minuten noch eine Trübung.

c) Kali- und Natronlauge, auch Ammoniak fällen weisses Zinkoxydhydrat, welches im Ueberschusse des Fällungsmittels sich wieder löst.

d) Kohlensaures Kali oder Natron fällen weisses basisch kohlensaures Zinkoxyd, welches bei Ueberschuss des Fällungsmittels nicht gelöst wird. Dieses Präparat giebt abfiltrirt und getrocknet beim Erhitzen seine Kohlensäure ab. Das erhaltene Zinkoxyd ist weiss und nimmt beim Erhitzen eine gelbe Farbe an, die es beim Erkalten wieder verliert.

Anstatt des sehr langdauernden und umständlichen obigen Verfahrens habe ich in einem Theil der Fälle versucht, das Zink auf kürzerem Wege auszufällen und zwar folgendermassen: die nach der Zerstörung auf nassem Wege erhaltene Flüssigkeit wurde mit essigsaurem Natron oder essigsaurem Ammoniak versetzt, wodurch alle freie Salzsäure in Chlorid übergeführt wurde und in der Flüssigkeit nur freie Essigsäure vorhanden blieb. Durch Einleiten von Schwefelwasserstoff wurde das Zink als Sulfid ausgefällt. Man erhielt aber dabei meist keinen ganz weissen, sondern einen mehr grauen Niederschlag, der deshalb abfiltrirt und in verdünnter Salzsäure gelöst wurde. An dieser Lösung wurden nun die übrigen Zinkreactionen ausgeführt.

2. Ueber die Ausscheidung des Zinks.

Was die Ausscheidung des Zinks anbetrifft, so habe ich darauf hin nur die Magendarmschleimhaut der intravenös vergifteten Thiere untersucht.

Versuch 1. Die Magendarmschleimhaut der Katze des Versuches 1 (p. 120), die 112 mg Zink als Albuminat (36 mg Zn pro Kilo) intravenös bekommen hatte und nur 10 Minuten nach der Injection lebte, wird, nach Abspülung des Kothes, mit einem Hornmesser abgeschabt und zerstört. Alle Zinkreactionen fielen negativ aus.

Versuch 2. Die abgeschabte Magendarmschleimhaut der Katze des Versuches 2 (p. 120), die 56 mg Zink als Albuminat (24 mg Zn pro Kilo) bekommen hatte und etwa 1½ Stunden nach der Injection lebte, wird der Zerstörung unterworfen. Alle Zinkreactionen fielen positiv aus.

Versuch 3. Die abgeschabte Magendarmschleimhaut der Katze des Versuches 3 (p. 120), die 28 mg Zink als Albuminat (12 mg Zn pro Kilo) intravenös bekommen hatte und etwa 24 Stunden nach der Injection lebte, wird zerstört. Alle Zinkreactionen fielen positiv aus und waren sehr deutlich ausgesprochen.

Versuch 4. Die Katze des Versuches 4 (p. 120), die 28 mg Zink als Albuminat (10,77 mg Zn pro Kilo) intravenös bekommen hatte, wurde 24 Stunden

darauf aus der Carotis entblutet und mit einer Mischung von gleichen Theilen physiologischer Kochsalzlösung und 2%iger Zuckerlösung gründlich durchgespült. Die Durchspülung wurde noch intravital angefangen und zwar durch eine in die Jugularvene eingeführte Canüle, wobei die Flüssigkeit aus der Carotis austrat, und noch post mortem durch eine in die Aorta thoracica eingeführte Canüle, wobei die Flüssigkeit aus der ausgeschnittenen Vena cava inf. austrat, fortgesetzt. Die Magendarmschleimhaut wurde zerstört. Alle Zinkreactionen fielen positiv aus.

Versuch 5. Der Hund des zweiten Blutdruckversuches (p. 136), der 183 mg Zink in Form des Doppelsalzes (22 mg Zn pro Kilo) intravenös bekommen hatte und etwa 3½ Stunden nach der Injection lebte, wurde entblutet und durchgespült. Die Magendarmschleimhaut wurde zerstört. Alle Zinkreactionen fielen positiv aus.

Ich glaube auf Grund dieser Versuche annehmen zu dürfen, dass das Zink bei intravenöser Injection sowohl in Form des Albuminats als auch des Doppelsalzes durch die Magendarmschleimhaut ausgeschieden wird, wofern das Thier nicht schon wenige Minuten nach der Vergiftung stirbt. Das gefundene Zink kann nicht auf den Blutgehalt der Schleimhaut bezogen werden, da es auch nach dem vollständigen Auswaschen des Blutes noch ebenso deutlich nachweisbar ist. Es verhält sich also in dieser Hinsicht das Zink dem Blei, Quecksilber, Eisen, Kupfer, Wismuth, Mangan, Wolfram analog. Auf diese Ausscheidung des Metalles durch die Magendarmschleimhaut sind wohl die gefundenen, zwar nicht hochgradigen, aber doch meist ausgesprochenen pathologisch-anatomischen Veränderungen des Intestinaltractus zurückzuführen. Ob die Ausscheidung nur durch die Magen- oder nur durch die Darmschleimhaut stattfindet, kann ich nicht genau aussagen; da aber beide pathologisch-anatomische Veränderungen zeigten, und da die im Magen sogar stärker ausgesprochen waren, so glaube ich wohl zum Schlusse berechtigt zu sein, dass die Schleimhaut beider Organe sich an der Ausscheidung betheiligt. Diese Annahme findet auch eine Bestätigung in den Versuchen von Mazkewitz([21]), der nach subcutaner Injection von Zinkacetat den Magen und Darm gesondert untersucht und in beiden Zink gefunden hat.

Was die übrigen Ausscheidungswege des Zinks anbetrifft, so habe ich dieselben nicht untersucht, und kann in dieser Hinsicht nur auf das im literarischen Theile Besprochene, und hauptsächlich auf die dort angeführte Tabelle von Mazkewitz verweisen.

3. Ueber die Resorption und Ablagerung des Zinks im Organismus.

Zur Entscheidung der Frage nach der Ablagerung des Zinks in den Organen habe ich die Knochen und Muskeln der Kaninchen der Versuche 8 und 9 und Leber, Muskeln und Knochen aller mit Zinkhämol gefütterten Thiere der Zerstörung unterworfen und auf Zink untersucht. Die Kaninchen wurden weder entblutet noch durchgespült, alle mit Zinkhämol gefütterten Thiere dagegen entblutet und gründlich durchgespült, bis die aus der Vena cava inf. austretende Flüssigkeit keine Spur von Blutfärbung mehr zeigte. Die fein zerhackten Knochen wurden ausserdem noch mit destillirtem Wasser über Nacht stehen gelassen, damit noch die letzten Blutspuren ihnen entzogen würden.

suchsthiere nach stomachaler Application dieser Präparate nach einiger Zeit zu Grunde gingen (Versuche 7, 11, 12), ohne dass bei ihnen irgend welche pathologisch-anatomische Veränderung der Magendarmschleimhaut zu constatiren war, die ein directes Uebertreten der Zinkpräparate ins Blut zugelassen hätte, spricht gerade dafür, dass die Präparate resorbirt wurden. Es verhält sich vielleicht das Zink auch in dieser Hinsicht dem Kupfer analog. Es haben nämlich Lehmann(78) und Tschirch (87) die Kupferresorption vom Magendarmcanal aus bei vollkommen intacter Schleimhaut desselben an mehreren Versuchsthieren nachgewiesen. Was das Zinkhämol anbetrifft, so kann nach den Anselmschen Versuchen (79) über die Resorbirbarkeit des Hämolcomplexes desselben wohl kein Zweifel mehr bestehen; aber auch vom Zinkcomplexe glaube ich dasselbe annehmen zu können, da ja auch hierbei in den Knochen Ablagerung nachgewiesen werden konnte.

Eine zweite Möglichkeit wäre die, dass die Zinkpräparate von der Magendarmschleimhaut wohl resorbirt worden waren, aber durch dieselbe und auf anderen von mir nicht untersuchten Wegen wieder ausgeschieden wurden. Selbstverständlich ist diese Resorbirbarkeit vom Magendarmcanal aus keine so grosse, wie vom subcutanen Zellgewebe aus, in welches Mazkewitz(21) sein Zinkacetat injicirte. Ferner fand bei jenem Forscher weder eine Entblutung noch eine Durchspülung der Thiere statt, so dass die Gesammtmenge des im Blute vorhandenen Metalles mit in die Analyse kam, während bei mir alles Blut sorgfältig entfernt worden war.

VI. Schlussbetrachtungen.

Auf Grund der von früheren Untersuchern gemachten Erfahrungen und meiner eigenen Beobachtungen über die Wirkung der Zinksalze auf den thierischen Organismus muss ich vor Allem aussagen, dass das Zink im pharmakologischen Systeme neben das Kupfer zu stellen ist und wie dieses zu den relativ wenig giftigen Metallen gehört. So ist es z. B. für Kaninchen bei subcutaner Application, wie uns ein Blick auf die von Bernstein-Kohan(80) zusammengestellten Tabellen lehrt, weniger giftig als das Antimon, Cadmium, Platin, Thallium, Zinn und andere.

Bei der Application per os wird das Zink in geringen Dosen längere Zeit gut vertragen, worin es im Kupfer sein nächstes Analogon findet, von welchem nach Lehmann(78) 50—100 mg täglich im Laufe von 2—6 Monaten ohne jede merkliche Gesundheitsstörung von den Thieren vertragen wurden. Auch Tschirch(87) stimmt dieser Ansicht von der Unschädlichkeit kleiner Dosen bei. In grossen Dosen, innerlich gegeben, bewirkt das Zink wie das Kupfer und viele andere Schwermetalle Erbrechen, Durchfall und mehr oder weniger ausgesprochene irritative Veränderung der Magendarmschleimhaut. Bei Einspritzung ins Blut ist es wie das Kupfer und im Gegensatz zu Chrom, Eisen, Nickel, Kobalt etc. ein Herzgift.

Versuch 1. Kaninchen des Versuches 8 (p. 122). Eingegeben wurden im Laufe von 14 Tagen per os 1,584 g Zn in Form des Doppelsalzes (990 mg Zn pro Kilo).

Analysirt: 1. Muskeln der hinteren Extremitäten.
2. Knochen der hinteren Extremitäten.

Gefunden: 1. In den Muskeln Zn = 0.
2. In den Knochen Zn nur in qualitativ nachweisbaren Spuren vorhanden.

Versuch 2. Kaninchen des Versuches 9 (p. 123). Eingegeben wurden im Laufe von 16 Tagen per os 1,512 g Zn in Form des Albuminats (1008 mg Zn pro Kilo).

Analysirt: 1. Muskeln der hinteren Extremitäten.
2. Knochen der hinteren Extremitäten.

Gefunden: 1. In den Muskeln Zn = 0.
2. In den Knochen Zn nur in qualitativ nachweisbaren Spuren vorhanden.

Versuch 3. Der mit Zinkhämol gefütterte Hund (p. 124) bekam im Laufe von 4 Monaten 0,862 g Zn (172 mg Zn pro Kilo).

Analysirt: 1. Leber in toto.
2. Muskeln der hinteren Extremitäten.
3. Knochen der hinteren Extremitäten.

Gefunden: 1. In der Leber Zn = 0.
2. In den Muskeln Zn = 0.
3. In den Knochen Zn nur in qualitativ nachweisbaren Spuren vorhanden.

Versuch 4. Die mit Zinkhämol gefütterte Katze (p. 125) bekam im Laufe von 5 Monaten 1,155 g Zn (577 mg Zn pro Kilo).

Analysirt: 1. Leber in toto.
2. Muskeln der hinteren Extremitäten.
3. Knochen der hinteren Extremitäten.

Gefunden: 1. In der Leber Zn = 0.
2. In den Muskeln Zn = 0.
3. In den Knochen Zn nur in qualitativ nachweisbaren Spuren vorhanden.

Versuch 5. Die zweite mit Zinkhämol gefütterte Katze (p. 125) bekam im Laufe von 6 Wochen 0,400 g Zn (222 mg Zn pro Kilo).

Analysirt: 1. Muskeln aller Extremitäten.
2. Knochen aller Extremitäten.

Gefunden: 1. In den Muskeln Zn = 0.
2. In den Knochen Zn = 0.

Es lagert sich also das Zink, welches in allen von mir benutzten Formen von der Magendarmschleimhaut resorbirt zu werden scheint, nur in den Knochen ab, und auch hier in so kleinen Quantitäten, dass eine quantitative Analyse selbst aller Knochen nur milligrammatische Mengen ergeben dürfte. Ueber die Ablagerung des Zinks in den Organen liegt uns eine Arbeit von Mazkewitz([21]) vor. Vergleichen wir seine Resultate (siehe Tabelle p. 110) mit den von mir erhaltenen, so ist der Unterschied derselben ein colossaler. Er fand in den Knochen 35 % der eingeführten Zinkmenge wieder, ich dagegen nur Spuren; er fand in den Muskeln über 61 % des Metalles wieder, ich dagegen gar nichts. Es fragt sich nun, wie dieser Unterschied zu erklären ist?

Die erste Möglichkeit wäre die, dass meine Zinkpräparate vom Magendarmcanal aus fast unresorbirt blieben. Diese Möglichkeit muss ich aber, wenigstens für das Doppelsalz und das Albuminat, unbedingt in Abrede stellen: die Thatsache nämlich, dass einige meiner Ver-

suchsthiere nach stomachaler Application dieser Präparate nach einiger Zeit zu Grunde gingen (Versuche 7, 11, 12), ohne dass bei ihnen irgend welche pathologisch-anatomische Veränderung der Magendarmschleimhaut zu constatiren war, die ein directes Uebertreten der Zinkpräparate ins Blut zugelassen hätte, spricht gerade dafür, dass die Präparate resorbirt wurden. Es verhält sich vielleicht das Zink auch in dieser Hinsicht dem Kupfer analog. Es haben nämlich Lehmann(78) und Tschirch(87) die Kupferresorption vom Magendarmcanal aus bei vollkommen intacter Schleimhaut desselben an mehreren Versuchsthieren nachgewiesen. Was das Zinkhämol anbetrifft, so kann nach den Anselm-schen Versuchen(79) über die Resorbirbarkeit des Hämolcomplexes desselben wohl kein Zweifel mehr bestehen; aber auch vom Zinkcomplexe glaube ich dasselbe annehmen zu können, da ja auch hierbei in den Knochen Ablagerung nachgewiesen werden konnte.

Eine zweite Möglichkeit wäre die, dass die Zinkpräparate von der Magendarmschleimhaut wohl resorbirt worden waren, aber durch dieselbe und auf anderen von mir nicht untersuchten Wegen wieder ausgeschieden wurden. Selbstverständlich ist diese Resorbirbarkeit vom Magendarmcanal aus keine so grosse, wie vom subcutanen Zellgewebe aus, in welches Mazkewitz(21) sein Zinkacetat injicirte. Ferner fand bei jenem Forscher weder eine Entblutung noch eine Durchspülung der Thiere statt, so dass die Gesammtmenge des im Blute vorhandenen Metalles mit in die Analyse kam, während bei mir alles Blut sorgfältig entfernt worden war.

VI. Schlussbetrachtungen.

Auf Grund der von früheren Untersuchern gemachten Erfahrungen und meiner eigenen Beobachtungen über die Wirkung der Zinksalze auf den thierischen Organismus muss ich vor Allem aussagen, dass das Zink im pharmakologischen Systeme neben das Kupfer zu stellen ist und wie dieses zu den relativ wenig giftigen Metallen gehört. So ist es z. B. für Kaninchen bei subcutaner Application, wie uns ein Blick auf die von Bernstein-Kohan(80) zusammengestellten Tabellen lehrt, weniger giftig als das Antimon, Cadmium, Platin, Thallium, Zinn und andere.

Bei der Application per os wird das Zink in geringen Dosen längere Zeit gut vertragen, worin es im Kupfer sein nächstes Analogon findet, von welchem nach Lehmann(78) 50—100 mg täglich im Laufe von 2—6 Monaten ohne jede merkliche Gesundheitsstörung von den Thieren vertragen wurden. Auch Tschirch(87) stimmt dieser Ansicht von der Unschädlichkeit kleiner Dosen bei. In grossen Dosen, innerlich gegeben, bewirkt das Zink wie das Kupfer und viele andere Schwermetalle Erbrechen, Durchfall und mehr oder weniger ausgesprochene irritative Veränderung der Magendarmschleimhaut. Bei Einspritzung ins Blut ist es wie das Kupfer und im Gegensatz zu Chrom, Eisen, Nickel, Kobalt etc. ein Herzgift.

Nachdem ich dieses vorausgeschickt habe, wird der Leser im Stande sein, sich über das Nachstehende selbst ein Urtheil zu bilden. Bei mehreren Kaufleuten in Elberfeld([88]) wurden 1892 getrocknete Apfelschnitte beschlagnahmt, in denen die Chemiker Will und Kaysser 0,33—2,50 % Zink in Form von Salzen hatten nachweisen können. Der zugezogene medicinische Sachverständige hatte erklärt, dass der Genuss dieser Schnitte im höchsten Grade gesundheitsgefährlich sei. Der Staatsanwalt beantragte hierauf gegen jeden der Angeklagten 50 Mark Geldstrafe, und die Kaufleute wurden nur deshalb nicht zur Zahlung dieser Strafe verurtheilt, weil die Kenntniss der Schädlichkeit solcher Schnitte den Angeklagten nicht nachgewiesen werden konnte. Prof. Kobert und ich stimmen der Ansicht des Staatsanwaltes durchaus bei, obgleich auf Grund meiner Versuche sich vermuthen lässt, dass vom Genuss eines aus solchen Apfelschnitten gekochten Compottes wohl kaum erhebliche Störungen der Gesundheit erwachsen dürften. Ganz denselben Standpunkt nehmen wir auch hinsichtlich des Kupfers ein: auch hier soll das Gesetz die in Nahrungsmitteln zulässige Menge möglichst beschränken und der von Tschirch([87]) kürzlich angegriffene Satz Prof. Kobert's, dass gekupfertes Saatgetreide dem zu vermahlenden nicht zugesetzt werden darf, ist aufrecht zu erhalten, selbst wenn man davon ganz absieht, dass dadurch wirklich eine Vergiftung schon vorgekommen ist, während Tschirch glaubt, dass diese Vermischung nirgends geschieht, nichts schadet und daher auch nicht verboten zu werden braucht.

Die Aehnlichkeit von Kupfer und Zink spricht sich auch darin aus, dass das Erbrechen, welches beide bei localer Application auf die Magenschleimhaut bedingen, bei beiden auch nach Injection nicht ätzend wirkender Doppelsalze in mässigen Dosen ins Blut zustande kommt und zwar beim Zink ausnahmslos, beim Kupfer dagegen nur bisweilen. Nach intravenöser Injection grosser Dosen von Zinksalzen fehlt das Erbrechen nur deshalb, weil gleich partielle Lähmung und zwar wohl der betreffenden Muskeln, vielleicht auch der nervösen Centren eintritt. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir das Erbrechen nach intravenöser Einverleibung von Zink auf Ausscheidung des Metalles durch die Magenschleimhaut beziehen. Das Gleiche lässt sich z. B. für das Nickel beweisen, welches nach subcutaner oder intravenöser Injection regelmässig Erbrechen verursacht.

Was die Resorbirbarkeit der Metalle in Form nicht ätzender Doppelsalze vom Darmcanal aus anlangt, so müssen wir fast unresorbirbare, schwer resorbirbare und leicht resorbirbare unterscheiden. Zu den fast unresorbirbaren rechnet Prof. Kobert das Eisen und Mangan, zu den schwer resorbirbaren das Aluminium, Beryllium, Gold, Platin, Nickel, Kobalt, Wolfram, Molybdän, Wismuth und Kupfer. Nach meinen Untersuchungen werden wir auch das Zink hierher setzen müssen. Als leicht resorbirbar bezeichnet Kobert das Blei, Cadmium, Quecksilber, Thallium und Zinn. Bei den hier nicht angeführten Metallen dürfte die Frage noch nicht ganz entschieden sein.

In der Frage, ob das Zink zu den organodecursorischen oder organodepositorischen Metallen zu zählen ist, muss ich mich aber für das erstere entscheiden und möchte auf ein für das Alumi-

nium in der letzten Zeit constatirtes analoges Verhalten hinweisen. Wir finden nämlich in den vom preussischen Kriegsministerium herausgegebenen Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens([82]) die von Plagge und Lebbin stammende Mittheilung, dass bei 11 Thieren nach dreimonatlicher Fütterung mit einem Aluminiumdoppelsalze nur in zwei Fällen das Metall in den Knochen und auch hier nur in Spuren (2—4 mg) nachgewiesen werden konnte. Dass es auch organodepositorische Elemente giebt und zwar gerade solche, die sich in den Knochen festsetzen, haben Bernstein-Kohan für das Wolfram sowie Tappeiner und Brandl für das Fluor bewiesen: Bernstein-Kohan fand, dass bei chronischer Vergiftung das Wolfram bis 2,5 % der Trockensubstanz der Knochen ausmachen kann; Tappeiner und Brandl fanden vom Fluornatrium bei chronischer Darreichung die absolute Menge von 59,94 g in Form von Flussspat im Knochensystem wieder.

Wollte man das Zink pharmakologisch nach seiner Stellung im Mendelejew'schen periodischen Systeme classificiren, so müsste es zwischen Magnesium und Cadmium gesetzt werden, wohin es aber seinen Wirkungen nach keineswegs gehört. Weiter müsste es, da sein Atomgewicht 65 ist, stärker wirken als Kupfer, dessen Atomgewicht 63 ist; auch diese Voraussetzung trifft nicht zu.

Was die therapeutische Verwendung der Zinkpräparate anlangt, so beruht sie auf einer mehrtausendjährigen Erfahrung und dürfte daher nicht ganz irrationell sein. Zunächst beruht die bei Schleimhautcatarrhen und kleinen Wunden der äusseren Haut so viel benutzte adstringirende und wundheilende Wirkung auf der Bildung relativ schwer löslicher Zinkalbuminate und muss als sehr rationell bezeichnet werden. Die zweite Indication als Brechmittel ist ebenfalls eine ganz richtige und hat nur deshalb keine grosse Bedeutung, weil die Kupfersalze bei gleicher Ungefährlichkeit noch stärker brechenerregend wirken. Die dritte Indication lässt das Zink innerlich in Form möglichst wenig ätzender Präparate als Beruhigungsmittel des Centralnervensystems bei Reizzuständen des Gehirns und Rückenmarks verwenden. Ihre Berechtigung lässt sich aus Versuchen an normalen Thieren nicht mit Sicherheit feststellen; nur so viel kann ich behaupten, dass meine Versuche nicht gegen die Möglichkeit einer centralen sedativen Wirkung sprechen: meine Thiere zeigten stets depressive Symptome, nur war ich nicht im Stande zu bestimmen, wie weit diese in Parese der Muskeln und wie weit sie in Herabsetzung der Erregbarkeit des Gehirns und Rückenmarks ihren Grund hatten. Die Entscheidung kann hier nur der kritisch beobachtende Kliniker auf Grundlage der Beobachtung an sehr vielen Kranken vielleicht geben. Harnack stellt für das Kupfer eine centrale Wirkung völlig in Abrede; ich möchte jedenfalls für das Zink die Möglichkeit einer solchen nicht bestreiten.

Zum Schluss sei es mir noch verstattet, die Benutzung des Zinks als Antisepticum, welche ich nicht geprüft habe, hier zu erwähnen. Vor vielen Jahren hat Charles R. C. Tichborne([90]) das Zinksulfit (Zincum sulfurosum) als Antisepticum zu äusserlicher Verwendung eingeführt und zusammen mit F. Heuston damit imprägnirte Verbandmaterialien hergestellt. Später hat er das Mittel auf Grund bacteriologischer Versuche auch zu innerlicher Verwendung bei Cholera und

Typhus empfohlen. In Europa scheint man der Prüfung dieser Angaben bisher nicht näher getreten zu sein, dagegen hat Joseph Lister([91]) auf Grund vieljähriger Versuche als bestes Antisepticum für Verbandzwecke soeben das Doppelcyanid des Quecksilbers und Zinks (Hydrargyrum cyanatum cum Zinco cyanato) proclamirt, dem nach Dunstan([92]) die Formel $4 \, Zn \, Cy_2 \, . \, Hg \, Cy_2$ zukommt. Es ist in Körperflüssigkeiten viel schwerer löslich als Sublimat und Quecksilbercyanid, beschränkt daher die Wirkung beider Metalle auf die Wunde und lässt Allgemeinvergiftungen so gut wie gar nicht zustande kommen. Gleichzeitig macht sich die specifisch wundheilende Wirkung des Zinks dabei in vortheilhaftester Weise geltend. Die Pharmakologie kann gegen diese Combination von Quecksilber mit Zink nichts einwenden.

VII. Literaturverzeichniss.

1. H. Joachim, Papyrus Ebers, Das älteste Buch über Heilkunde. Berlin 1890. Deutsche Uebersetzung p. 89, 90, 94, 138 u. 173.
2. E. v. Bibra, Die Bronzen und Kupferlegirungen der alten und ältesten Völker. Erlangen 1869, p. 17 u. 157.
3. T. A. Wise, Commentary of the Hindu System of Medicine. Calcutta 1845, p. 108 u. 122.
4. E. v. Meyer, Geschichte der Chemie von den ältesten Zeiten bis zur Gegenwart. Leipzig 1889, p. 14 u. 118.
5. K. B. Hofmann, Die Getränke der Griechen und Römer vom hygienischen Standpunkte. Archiv für Geschichte der Medicin, **6.** Jahrg. 1883, p. 27.
6. Ped. Dioscoridis Anazarb. de materia medica libri quinque, ed. Curt. Sprengel, vol. **1—2.** Lipsiae 1829.
7. Die Naturgeschichte des Cajus Plinius Secundus, verdeutscht und mit Anmerkungen versehen von Prof. G. C. Wittstein, in 6 Bänden. Bd. **6**, Buch 34, Kap. 22, 23, 33, 34. Leipzig 1881.
8. Scribonii Largi Compositiones; das vom pharmakologischen Standpunkte aus Wesentlichste daraus, von Felix Rinne. Inaug.-Diss. Dorpat 1892 (aus dem pharmakologischen Institute).
9. A. Cornelii Celsi, De medicina libri octo. Lipsiae 1859. Libr. **5**, Kap. VII, XIII.
10. Alexander von Tralles, übersetzt und mit Commentar versehen von Th. Puschmann. 2 Bde. Wien 1878—1879. Bd. **1**, Buch **2**, p. 8—64. Buch **3**, p. 88, Buch **5**, p. 182, Buch **9**, p. 422, Buch **12**, p. 556.
11. The Seven Books of Paulus Aegineta. By Francis Adams. London 1847. Vol. **3**, p. 308 u. 352.
12. Ibn-Beithar, Grosse Zusammenstellung der einfachen Heil- und Nahrungsmittel. Aus dem Arabischen übersetzt von J. v. Sontheimer. 2 Bde. Stuttgart 1842. Bd. **1**, p. 217. Vergl. auch Lucien Leclerc, Traité des simples par Ibn El-Beithar, enthalten in Notices et Extraits des manuscrits de la Bibliothéque nationale. Paris 1877. Tome **23**, p. 322.
13. Prof. Dr. R. Kobert, Historische Studien aus dem pharmakologischen Institute der Kaiserlichen Universität Dorpat. Halle a. S. 1893. Bd. **3**, p. 174, 214, 316, 320.
14. H. Köhler, Handb. der phys. Ther. und Materia med. Göttingen 1876, p. 913.
15. Mendelejeff, Grundlagen der Chemie. Petersburg 1892, p. 708.
16. Joh. Martin Honigberger, Früchte aus dem Morgenlande. Wien 1851, p. 568.
17. Braun, Chem.-pharm. Centralblatt 1854, **25.** Jahrg., p. 173.
18. Aug. Garcke, Flora von Deutschland, 15. Aufl. 1885.
19. Lechatier und Bellamy, Journal de Pharm. et de Chimie, 4. sér., t. **25**, p. 506; Ref. Pharm. Jahresber. 1877, p. 527.

20. Raoult und Breton, Bullet. génér. de Therap., **46.** année, 1877, t. **93,** livr. 2, p. 88; Ref. im Pharm. Jahresber. 1877, p. 529.
21. Bronislaw Mazkewitz, Ueber die quantitative Bestimmung des Zinkoxyds in thierischen Leichen bei der subcutanen Injection von essigsaurem Zink. Inaug.-Diss. Petersburg 1878. (Russisch.)
22. H. Fleck, Wägbare Mengen von Kupfer und Zink in Leichentheilen, Ref. im Pharm. Jahresber. 1883—1884, p. 1071.
23. L. Hirt, Die Krankheiten der Arbeiter. Breslau und Leipzig 1871—1878. **1**, p. 91 u. 98; **2**, p. 165; **3**, p. 82, 83 u. 182.
24. Orfila, Allgemeine Toxikologie, 1818, t. **2**, p. 22 u. a.
25. Husemann, Handbuch der Toxikologie, 1862, p. 927 u. a.
26. Dierbach, Materia medica, **1**, p. 520; **3**, p. 463.
27. Bouchardat und Fonssagrives, Ref. in Schmidt's Jahrb. Bd. **126**, 1865, p. 143.
28. Ziurek, Ref. Ibidem, p. 264.
29. Boardman, Ref. in Pharm. Jahresber. 1874, p. 432.
30. Jaillard, Ref. Ibidem 1875, p. 267.
31. Fleck, Ref. Ibidem 1878, p. 579.
32. Heaton, Ref. Ibidem 1883—1884, p. 1040.
33. Knop, Ref. Ibidem 1883—1884, p. 563.
34. Deros, Ref. Ibidem 1889, p. 494.
35. Snyders, Ref. in Virchow-Hirsch, Jahresbericht 1878, **1**, p. 114.
36. Fokker, Ref. Ibidem 1883, **1**, p. 588.
37. Michaelis, Die physiologischen Wirkungen des Zinkoxyds. Arch. f. physiol. Heilkunde, **10.** Jahrg. 1851, p. 109—132.
38. Heller, Untersuchungen des Harns u. s. w. nach dem Gebrauche der Flores Zinci. Arch. f. phys. u. path. Chemie, **4.** Jahrg., 1847, p. 233 u. a.
39. Schlossberger, Zur Erläuterung der Wirkungen des Zinkoxyds. Arch. f. phys. Heilkunde, **7.** Jahrg., 1848, p. 589—596.
40. K. Wibmer, Die Wirkungen der Arzneimittel und Gifte im gesunden thierischen Körper, Bd. **5**, 1842, p. 469.
41. J. Barbier, Traité élem. de mat. méd., 3. édit., vol. **3**, 1830, p. 622.
42. Herpin, Ref. Schmidt's Jahrb. Bd. **89**, 1856, p. 28.
43. Home siehe sub Nr. 14, p. 927.
44. Bresse siehe in: Die Nebenwirkungen der Arzneimittel von Lewin. Berlin 1893, p. 209.
45. Bouvier, Gaz. des Hôp. 1850, Nr. 58, p. 232.
46. Landhouzy und Mauméné, Ibidem Nr. 64, p. 253.
47. Bouvier, Ibidem Nr. 118, p. 469.
48. Bouchut, Ibidem Nr. 126, p. 503.
49. Popoff, Chronische Vergiftung durch Zinkoxyddämpfe. Berl. klin. Wochenschrift 1873, **10**, Nr. 5, p. 49.
50. D'Amore, Giftwirkung des Zinkoxyds bei Hunden. Sem. méd. 1892, p. 456.
51. E. Fröhner, Lehrbuch der Toxikologie für Thierärzte. Stuttgart 1890, p. 68.
52. Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen, 1893, p. 281—285, 304—309.
53. Lewald, Ref. Schmidt's Jahrb. Bd. **98**, 1858, p. 27.
54. Rosow, Ueber die Wirkung der Zinkpräparate im Allgemeinen und speciell des Zinkalbuminats. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1862. (Russisch.)
55. Th. Husemann, Handbuch der Arzneimittellehre. Berlin 1892, p. 216.
56. Ad. Honsell, Berl. klin. Wochenschr. **3**, 1866, Nr. 18 u. 19, p. 191—194 und p. 202—204.
57. A. Helpup, Ueber die toxischen Eigenschaften des Zinks. Inaug.-Diss. Greifswald 1889.
58. Baldassare Testa, Sull'azione biologica dello zinco con application alla terapia, Il Morgagni, Sett. p. 645; Ref. in Virchow-Hirsch, Jahresber. 1881, **1**, p. 645.
59. C. Ph. Falck, Zur Kenntniss der Wirkung der in Wasser löslichen Zinksalze. Deutsche Klinik 1860, Bd. **12**, p. 435, 455, 478, 506; 1861, Bd. **13**, p. 58, 125, 250, 274.
60. Meihuizen, Archiv für die gesammte Physiologie von Dr. E. Pflüger, 1873, Bd. **7**, p. 201.
61. Fr. Mohr, Lehrbuch der chemisch-analytischen Titrirmethode 1877, p. 134.
62. Baldassare Testa, Ricerche sperimentali sull' azione biologica del bromuro di zinco, Il Morgagni, Ottobre, p. 639; Ref. Virchow-Hirsch, Jahresber. 1883, **1**, p. 407.

63. E. Harnack, Ueber die Wirkung der „Emetica" auf die quergestreiften Muskeln. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 8, 1874, p. 45 u. a.
64. E. Harnack, Ueber die Wirkung des Bleies auf den thierischen Organismus. Ibidem Bd. 9, 1878, p. 152 u. a.
65. C. Luckow, Chemiker-Zeitg. Jahrg. 16, 1892, Nr. 48, p. 836.
66. Clifford-Allbutt, Pharm. Zeitg. 1891, Nr. 38, p. 300.
67. Kobert, Ueber resorbirbare Eisenpräparate. St. Petersburger med. Wochenschrift 1891, Nr. 49.
68. E. Heubel, Die Wiederbelebung des Herzens nach dem Eintritt vollkommener Starre des Herzmuskels. Pflüger's Archiv Bd. 45, 1889, p. 462.
69. Kobert, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 22, 1887, p. 77.
70. H. Thomson, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.
71. H. Schultz, Ueber Gold und Platin. Inaug.-Diss. Dorpat 1892, p. 55.
72. Stuart, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1884, 18, p. 151.
73. Marti, Beiträge zur Wirkung einiger Metallgifte. Inaug.-Diss. Bern 1883, p. 25.
74. Bernstein-Kohan in: Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat Bd. 5, 1890, p. 42.
75. Prof. G. Dragendorff, Die gerichtlich-chemische Ermittelung von Giften, 1888, p. 348, 481.
76. Damaskin in: Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, Bd. 7, 1891, p. 40.
77. W. Autenrieth, Kurze Anleitung zur Auffindung der Gifte und stark wirkenden Arzneimittel, 1892.
78. K. B. Lehmann, Kritische und experimentelle Studien über die hygienische Bedeutung des Kupfers. Münchener med. Wochenschrift, 88. Jahrg., 1891, Nr. 35 u. 36.
79. Anselm in: Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, Bd. 8, 1892, p. 51.
80. J. Bernstein-Kohan, Wirkung des Wolframs. Inaug.-Diss. Dorpat 1890.
81. Soloweitschyk, Ueber die Wirkungen der Antimonverbindungen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 12, 1880, p. 438.
82. Plagge und Lebbin, Ueber Feldflaschen und Kochgeschirre aus Aluminium. Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens. Berlin 1893, Heft 3.
83. J. v. Mering, Ueber die Wirkungen des Quecksilbers. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 18, 1881, p. 97.
84. Marmé, Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 29, 1867, p. 113.
85. K. B. Lehmann, Die Methoden der praktischen Hygiene. Wiesbaden 1890, p. 538.
86. L. d'Amore, C. Falcone et L. Maraldi, Action toxique et altérations anatomiques produites par l'ingestion de l'oxyde de zinc. Mémoire de la soc. de biol. 1892, Nr. 34. Vergl. auch sub Nr. 50.
87. A. Tschirch, Das Kupfer vom Standpunkte der gerichtlichen Chemie, Toxikologie und Hygiene. Stuttgart 1893.
88. Apotheker-Zeitung 1893, p. 62.
89. J. Brandl und H. Tappeiner, Zeitschr. f. Biologie Bd. 28, 1893, Heft 4.
90. Tichborne, Therap. Gazette 1893, Febr., p. 109.
91. Jos. Lister, Der ärztliche Praktiker 1893, Nr. 17, p. 468.
92. Dunstan, Transact. chem. society 1892, p. 666; The Pharmac. Journ. third series, vol. 20, Nr. 653.

Die Einwirkung der Zinksalze auf Blut ist in vorstehender Arbeit nur hinsichtlich der different wirkenden besprochen; über die Wirkung des metallischen Zinks und der ätzenden resp. adstringirenden Salze auf Blut handelt das Nachstehende.

V.

Ueber die Einwirkung des Zinks und seiner Salze auf das Blut und den Blutfarbstoff.

Von

Emil Grahe aus Kasan.

I. Uebersicht der Literatur.

In einigen Vorträgen, welche Prof. Kobert[1]) seiner Zeit verschiedenen Orts gehalten hat, sprach er über ein neues von ihm entdecktes Hämoglobinderivat, welches er in seinem ersten diesbezüglichen Vortrage wegen seiner Aehnlichkeit mit dem durch Einwirkung von absolutem Alkohol entstehenden Umwandlungsproducte des Hämoglobins (Hb) in Anlehnung an Nencki's[2]) Nomenklatur mit dem Namen eines Parhämoglobin (Par-Hb) und in seinen beiden anderen Vorträgen genauer als Zinkparhämoglobin (Zn-Par-Hb) bezeichnet hat. Dieser Körper entsteht nach den Ausführungen des genannten Autors durch Einwirkung von pulverisirtem Zink und noch besser durch Einwirkung von Zinkstaub aufs Blut, welches zweckmässigerweise mit Wasser zu verdünnen ist, indem beide mit einander bei neutraler Reaction des Blutes energisch geschüttelt werden. Dabei entsteht ein, je nach der Menge des dazu verwendeten Zinkstaubes, mehr oder weniger saftigbraun bis chocolade- oder sepiaartig gefärbter, voluminöser, nach dem Schütteln mit Schaum durchsetzter Niederschlag, welcher sich, auf ein Filter ge-

---

[1]) I. Vortrag: „Ueber ein neues Parhämoglobin". Sitzungsberichte der Dorpater Naturforscher-Gesellschaft Jahrg. 1891. — II. Vortrag: „Ueber den Nachweis von Fermenten und Giften im Blute", gehalten in der Section für Pharmacie und Pharmakognosie der 64. Versammlung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte zu Halle a. S. im September 1891, abgedruckt in den Verhandlungen dieser Versammlung p. 177. — III. Vortrag: „Ueber resorbirbare Eisenpräparate", gehalten in der wissenschaftlichen Sitzung der medicinischen Facultät zu Dorpat am 15. November 1891. Separatabdruck aus der St. Petersburger med. Wochenschr. Nr. 49, 1891.

[2]) M. Nencki, „Ueber das Parhämoglobin". Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. **20**, 1886, p. 337.

bracht, leicht sammeln, waschen, trocknen und zu einem eleganten Pulver verreiben lässt und beim richtigen Arbeiten ein farbloses, wasserklares Filtrat liefert.

Der Gedankengang, der den genannten Autor zur Entdeckung dieses Körpers geführt hat, sei hier in Kürze wiedergegeben.

Durch die Arbeiten von E. Stadelmann und Gorodecki[1]), denen zufolge im Blute frei werdendes oder im freien Zustande injicirtes Oxyhämoglobin (O^2-Hb) von der Leber „aufgefangen" und zu einem sehr geringen Theile, höchstens zu 1,9 % in Gallenfarbstoff umgewandelt wird, war bei Prof. Kobert eine Frage, deren Beantwortung wohl von vornherein einer eigenen Untersuchung für werth erscheinen konnte, aufgestiegen, nämlich: was denn aus den übrigen eingespritzten 98,1 % Hb werde. Beim Suchen nach diesen 98,1 % hielt sich Kobert zunächst an die Angaben von A. Schmidt[2]), wonach beim Schütteln von sowohl intacten, glykogenhaltigen, lebendigen als auch von sehr fein zerriebenen Leberzellen mit Hämoglobinlösung das Hämoglobin aus der Lösung verschwindet, um noch eine Zeit lang in den Zellen „als solches spectroskopisch nachweisbar" zu bleiben, ehe es für immer verschwindet, d. h. nach A. Schmidt in Gallenfarbstoff umgewandelt wird. Diese Fähigkeit, das Hämoglobin unlöslich zu machen, wurde von Kobert durch analoge Versuche auch für das Zellprotoplasma sowohl der frischen als auch der mehrere Wochen alten Milz constatirt und chemisch als ein Reductionsvorgang gedeutet. In der That wird eine Lösung von indigoschwefelsaurem Natrium zu demselben Zellenbrei zugesetzt, bis zur Farblosigkeit reducirt. Dieses dürfte mit den Beobachtungen Ehrlich's[3]), dass gewisse blaue Farbstoffe, Alizarinblau und Indophenolblau, von den Geweben des lebenden Thieres entfärbt und bei Luftzutritt wieder blau werden, und mit den Versuchen von C. Ludwig[4]) und A. Schmidt[5]), dass in dem Blute erstickter Thiere — also bei Mangel an Sauerstoff — eine Anhäufung von reducirenden, leicht oxydablen Substanzen stattfindet, vollkommen übereinstimmen.

Den vermutheten Reductionsvorgang beim Schütteln von Milz- und Leberzellen mit Hämoglobinlösung hat Kobert durch Schütteln von feinstem Zinkstaub mit Blut und Hämoglobinlösungen nachzuahmen gesucht, wobei er zu der interessanten Wahrnehmung gelangte, dass man „mit Hülfe dieses Mittels im Stande ist, nicht nur Lösungen von krystallisirtem Hämoglobin, sondern auch von Blutkörperchen sowie von frischem oder wochenaltem Blute (bei neutraler Reaction) bis zur Wasserklarheit zu entfärben und das gesammte Hämoglobin in Form eines sehr feinen, aber natürlich zinkhaltigen, braunen Pulvers niederzuschlagen".

---

[1]) E. Stadelmann und Gorodecki, „Ueber die Folgen subcutaner und intraperitonealer Hb-Injectionen." Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, 1890, p. 104.

[2]) Al. Schmidt, „Ein Beitrag zur Physiologie der Leber". Biol. Centralbl. Jahrg. **10**, 1890, Nr. 19—20.

[3]) Citirt nach O. Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie 1891, p. 4.

[4]) D. A. Mosso, „Von einigen neuen Eigenschaften der Gefässwand". Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig von C. Ludwig, **9.** Jahrg., 1874.

[5]) Al. Schmidt, „Athmung innerhalb des Blutes". Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig von C. Ludwig, **2.** Jahrg., 1869, p. 99.

Die hauptsächlichsten Eigenschaften dieses neuen Körpers, die seine Natur, seine Aehnlichkeit mit den schon bekannten Modificationen des Hämoglobins sowie seine wichtigsten Unterscheidungsmerkmale documentiren, sind im Folgenden zusammengefasst.

1. Aehnlichkeit des Zn-Par-Hb mit Met-Hb nach Kobert.

a) Beide Substanzen sind im Gegensatz zum Hb nicht roth, sondern chocolade- oder sepiafarbig.

b) Beide können durch reducirende Substanzen aus Hämoglobin gebildet werden.

c) Wie das Met-Hb, so wird auch das Par-Hb durch organische und anorganische Basen, sowie in Contact mit faulendem Harnstoff in eine schöne rothe Lösung zurückverwandelt, welche ein Hb- oder O^2-Hb-Spectrum zeigt.

d) Wie das Met-Hb, so wird das Par-Hb beim Schütteln mit Ferrum hydrogenio reductum in eine schöne rothe Lösung mit O^2-Hb-Spectrum verwandelt.

e) Wie das Met-Hämoglobin, so wird auch das Par-Hämoglobin in Contact mit faulendem Protoplasma (Milzzellen etc.) in Hb oder in eine dem Hb ungemein ähnliche Substanz verwandelt.

2. Aehnlichkeit des Zn-Par-Hb mit O^2-Hb nach Kobert.

a) Beide haben genau dasselbe Spectrum.

b) Beide lösen sich gleich gut und ohne irgendwie verändert zu werden in verdünnten Lösungen von Ammoniak.

3. Einige Unterschiede zwischen Zn-Par-Hb und Met-Hb nach Kobert.

a) Met-Hb ist in Wasser und in Lösungen von Kochsalz, Glaubersalz, Magnesiumsulfat ungefähr ebenso löslich wie Hb und O^2-Hb; Zn-Par-Hb ist in den genannten Lösungsmitteln vollkommen unlöslich.

b) Met-Hb wird durch mit Terpentinöl geschütteltes Wasser, d. h. durch ein wie activer Sauerstoff wirkendes Agens als graubraune Masse aus seinen Lösungen ausgefällt, während Zn-Par-Hb durch dieses Reagens mit prachtvoll rother Farbe, die, wenn man neutralisirt, sich lange hält, gelöst wird. Diese Reaction scheint anzudeuten, dass das Zn-Par-Hb ein Reductionsproduct des Blutfarbstoffes ist, denn sonst könnte es nicht durch ein oxydirendes Agens wieder zu O^2-Hb werden.

4. Unterschiede zwischen O^2-Hb und Zn-Par-Hb nach Kobert.

a) O^2-Hb und Hb sind in Wasser, sowie in stark verdünntem Alkohol löslich; Zn-Par-Hb ist in diesen Lösungsmitteln vollkommen unlöslich.

b) O^2-Hb resp. Hb verändern sich beim Trocknen mit der Zeit, Zn-Par-Hb nicht oder wenigstens nicht so leicht.

c) Wasserstoffsuperoxyd scheint vom Zn-Par-Hb in Wasser und in activem Sauerstoff zersetzt zu werden, während O^2-Hb sich bekanntlich, falls es ganz rein ist, total anders verhält, d. h. ohne Entwickelung von O^2- zu Met-Hb umgewandelt und dann entfärbt wird.

5. Weitere Eigenschaften des Zn-Par-Hb nach Kobert.

Das Zn-Par-Hb wird von sehr verdünnten Säuren wie Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Oxal-, Malon-, Ameisen-, Essig-, Wein-, Citronensäure etc. etc. augenblicklich gelöst und dann langsam zersetzt. Mit Salpetersäure zersetzt es sich

augenblicklich zu einer grauen, in Wasser unlöslichen Substanz. Die frischen Lösungen der Substanz in den übrigen Säuren zeigen nach einiger Zeit z. Th. das Met-Hb-Spectrum, z. Th. zeigen sie überhaupt keine auswählende Absorption mehr. Desgleichen wird das Zn-Par-Hb von verdünnten freien Basen, wie NaOH, KOK, Ammoniak, Aetzbaryt, Piperazidin, Neurin, sowie von kohlensauren und carbaminsauren Alkalien und allen organischen Salzen des Ammons bei gehöriger Verdünnung unzersetzt mit schön rother Farbe gelöst und zeigt in allen angeführten frischen Lösungen ein O^2-Hb-Spectrum, während die Neutralsalze der fixen Alkalien und der alkalischen Erden nicht das geringste Lösungsvermögen für Zn-Par-Hb besitzen; letztere begünstigen sogar die Fällung des Zn-Par-Hb aus seinen Lösungen. Die concentrirten Lösungen der oben angeführten freien Basen NaOH etc. lösen es unter Zersetzung auf.

Werden die Lösungen des Zn-Par-Hb in gerade hinreichenden Mengen von kohlensauren und carbaminsauren Alkalien sehr stark mit Wasser verdünnt, oder wird die Alkalescenz dieser Lösungsmittel mit Säure (HCl) bis zu neutraler oder fast neutraler Reaction abgestumpft, so fällt das Zn-Par-Hb unverändert aus derselben wieder als brauner, flockiger, voluminöser Niederschlag heraus und repräsentirt jetzt in dieser Form, falls die genannten Lösungen vorher filtrirt wurden, ein relativ reineres Präparat, da das dem rohen Zn-Niederschlage trotz alles Schlämmens noch stets in grosser Menge mechanisch anhaftende Zink, nur zum geringsten Theil von den kohlensauren Alkalien und Salzen des Ammons mitgelöst werde und somit nur spurweise mit ins Filtrat übergehe. — Ob sich ein vollständig zinkfreies Par-Hb nach der in Rede stehenden Methode überhaupt darstellen lässt, wagte Kobert damals noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden; er stellte die Existenz eines solchen sogar mit Recht in Zweifel, und zwar in Anbetracht des Umstandes, dass selbst ein „Zusatz von Schwefelammonium zur Lösung des Zn-Par-Hb in kohlensaures Ammon das Metall nicht vollständig zu entfernen schien". Aus diesem Grunde, als auch auf Grund der Resultate, die ich bei meinen chemischen Untersuchungen an diesem Körper mittlerweile gewonnen hatte, und in Erwägung schliesslich dessen, dass das Hb physiologisch allgemein als eine schwache Säure betrachtet wird, fasst Kobert den neuen von ihm entdeckten Körper entweder als **hämoglobinsaures Zink**, d. h. als ein Salz des bekanntlich Säurecharakter tragenden O^2Hb, oder als eine durch sehr gelinde Reduction erzielte Modification des Hämoglobins, d. h. als **Zink-Par-Hämoglobin** (Zn-Par-Hb) auf. Da er auch aus sauerstofffreiem Blute die genannte Verbindung erhielt, so glaubt er, dass die zweite Auffassung die richtigere ist.

Durch Kochen wird das Zn-Par-Hb, gleichgültig, ob es gelöst ist oder nicht, wie Hb, O^2-Hb und Met-Hb in Hämatin umgewandelt.

Das Zn-Par-Hb lässt sich, wie die diesbezüglichen Versuche von Kobert, die ich durchaus bestätigen kann, aus dem Blute der verschiedensten Mammalien, wie Mensch, Pferd, Rind, Schwein, Schaf, Hund, Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Ente, Henne, Eichhörnchen, aus dem des Frosches, sowie auch aus dem der rothblütigen Schnecken, bei welchen das Hämoglobin nicht an Blutkörperchen gebunden ist, sowie endlich auch aus reinem, in Wasser gelöstem Hämoglobin vom Pferd und Hund darstellen. Schliesslich wird in den genannten Vorträgen auch noch der Umstand hervorgehoben, dass bei dieser Methode der Blutfarbstofffällung aus dem Blute es hauptsächlich nur der Blutfarbstoff als solcher allein ist, der von Zinkstaub gefällt werde, falls man die Reaction der Mischung nicht etwa sauer macht, wodurch natürlich eine Fällung auch des Serumeiweiss bedingt wird.

6. Verwendbarkeit der Zn-Par-Hb-Fällung nach Kobert.

Die angestellten Untersuchungen beziehen sich

a) auf die naheliegende Verwendbarkeit dieser Hämoglobinfällungsmethode zu toxikologisch-forensischen Zwecken. Bei diesen Untersuchungen hat es sich in der That herausgestellt, dass vermittels des Zn-Staubes von allen denjenigen Stoffen, von denen nicht von vornherein eine chemische Bindung mit Hämoglobin gemuthmasst werden konnte, fast keiner in irgend einer Weise verändert, noch in nennenswerther Menge mit dem Niederschlag gefällt wird. So liessen sich ganz ohne Mühe Glykoside wie Muawin und Sapotoxin, Alkaloide wie Strychnin und Atropin, Enzyme wie Pepsin und Trypsin, Amide, Bitterstoffe,

ja selbst Säuren (Essigsäure) und Alkohol im Filtrate bei gehörigem Auswaschen in fast quantitativen Mengen wieder gewinnen. Ausserdem stellte sich bei diesen Versuchen noch ein Vorzug dieser Methode heraus, nämlich, dass dabei das älteste, stinkendste Blut weniger stinkend, ja manchmal vollkommen geruchlos und das Filtrat fast bacterienfrei wird. Prof. Kobert besitzt noch jetzt Filtrate, die von gerichtlichen Sectionen des Jahres 1891 stammen und völlig klar und geruchlos geblieben sind. Auf Grund dieser ermuthigenden Ergebnisse hat Prof. Kobert in seinem Lehrbuche der Intoxicationen (Stuttgart 1893, p. 88) die Zinkfällung wenigstens für die Vorproben empfohlen. Die ganze Procedur der Untersuchung geht nämlich so schnell, dass man meist innerhalb weniger Stunden zu einem Ergebniss kommt. Ferner scheint diese Methode die einzige zu sein, nach welcher man die Toxalbumine, Toxopeptone und sonstigen giftigen Eiweissstoffe und eiweissartigen Stoffe vom Blutfarbstoff einigermassen befreien kann. Weitere Versuche nach dieser Hinsicht, die bereits im Gange sind, werden darüber mehr Licht bringen.

b) Auch für die Zwecke der physiologischen Chemie scheint die Methode brauchbar zu sein, z. B. zum Nachweis des Zuckers im Blute. Setzt man nämlich dem Gemisch noch einige Tropfen Essigsäure zu, so werden nur sehr geringe Mengen von Eiweissstoffen ins Filtrat gelassen.

c) Zu therapeutischen Zwecken hat Prof. Kobert diese Methode ebenfalls brauchbar gefunden. Ich komme auf diesen Punkt am Ende meiner Arbeit zurück.

II. Eigene Untersuchungen.

1. Darstellung der Zinkverbindung des Blutfarbstoffes mit Hülfe von Zinkstaub.

Um dem Studium der Eigenschaften des Zn-Par-Hb näher treten zu können, war es nöthig, denselben zunächst in grösserer Menge möglichst rein darzustellen. Bei diesen Darstellungsversuchen erwies sich, dass Vermeidung gewisser äusserer Umstände, die störend und zersetzend aufs Präparat einwirken können, sowie genaues und rasches Arbeiten erforderlich ist, um ein gutes und reines Präparat zu erhalten. Nach meinen Erfahrungen ist die unten folgende Darstellungsmethode die beste. Von welcher Blutart man bei der Darstellung ausgeht, ist im Grunde genommen gleichgültig, da alle Blutarten brauchbar sind. Pferde- und Katzenblut haben jedoch den Vortheil, dass sie nach dem Defibriniren beim ruhigen Stehen die rothen Blutkörperchen, auf welche es uns hier gerade ankommt, zu Boden fallen lassen, so dass das für unsere Zwecke als Fremdkörper zu betrachtende Serum sich klar darüber absetzt und leicht zu entfernen ist. Bei anderen Blutarten bedarf man, um diese Trennung hervorzurufen, entweder der Centrifuge oder der vorherigen starken Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung. Entfernt man das Serum gar nicht, so gelingt die Darstellung zwar auch, man muss aber die Verbindung des Zinks mit dem Blutfarbstoff viel länger auswaschen, weil man eben das gesammte Serum durch Waschen entfernen muss, was natürlich weniger bequem ist, als wenn man es durch Absetzenlassen von vornherein beseitigt hat. Nach dieser Vorbemerkung gehe ich zur eigentlichen Darstellung über.

Etwa 100 Gewichtstheile frischen, defibrinirten, so gut als möglich von Plasma und Serum befreiten Blutes irgend eines Thieres, bei

meinen Versuchen am besten des Pferdes, d. h. also 100 Gewichtstheile Blutkörperchenbrei, werden mit dem 8—10fachen Volumen kohlensäurehaltigen destillirten Wassers versetzt und an einem kühlen Orte in hohen Gefässen so lange stehen gelassen, bis sich am Boden des Gefässes ein deutlich wahrnehmbarer, gut abgegrenzter, gelblichweisser Bodensatz von Stromata der rothen Blutkörperchen gebildet hat. Diese zuerst von G. Semmer [1]) an Amphibien- und Vogelblut und nachher von A. Schmidt [2]) am Säugethierblut angewandte Methode der Gewinnung und Isolirung von Stromata der rothen Blutkörperchen hat leider in den existirenden Lehr- und Handbüchern der physiologischen Chemie, selbst bei O. Hammersten, der sich sonst in seinem Lehrbuche durchgehend der ausgesuchtesten Genauigkeit befleissigt, gar keine Berücksichtigung gefunden, trotzdem dieselbe die überall angeführte Wooldridge'sche [3]) Methode an Einfachheit und Billigkeit bei Weitem übertrifft. Darauf decantire man die über dem Bodensatz abgeschiedene, schön rothgefärbte und klare, neben anderen zurückgebliebenen Bestandtheilen des Blutes auch das Hämoglobin enthaltende Flüssigkeit vermittelst Heber ab und versetze sie mit etwa einem Drittel von der verwendeten Menge Blutes, also mit 35—40 Gewichtstheilen möglichst reinen, namentlich arsenik- und eisenfreien Zinkstaubes und schüttele jetzt kräftig so lange, bis eine Probe des mittlerweile gebildeten braunen, chocoladefarbigen Zn-Par-Hb-Niederschlages ein vollkommen farbloses Filtrat giebt. Darauf giesse man die ganze schaumdurchsetzte Masse wiederum in ein hohes Gefäss und lasse sie ruhig an einem nicht zu warmen Orte stehen. Hierbei sinkt der dem Zn-Par-Hb mechanisch beigemengte specifisch schwerere überschüssige Zinkstaub — denn 100 Theile Blut vermögen viel weniger als 25 Theile Zink chemisch zu binden — zum grössten Theile zu Boden. Hier bildet er eine schwarzgrau erscheinende Schichte, über welcher der Zn-Par-Hb-Niederschlag als sehr voluminöse, chocoladebraun gefärbte mittlere Schicht sich absetzt. Darüber setzt sich das beinahe vollkommen entfärbte klare Wasser, welches zur Verdünnung des Blutes verwandt worden war, als oberste grösste Schicht ab. Hierauf hebere man vorsichtig die mittlere Schicht heraus, was natürlich nur unter Verlust eines Theiles derselben und nicht ohne doch etwas Zinkpulver mitzureissen möglich ist. Diesen abgeheberten Zn-Par-Hb-Niederschlag kann man jetzt nach Belieben durch wiederholtes Vermengen mit Wasser und Absetzenlassen, in welchem er vollkommen unlöslich ist, waschen und von den immer noch vom Blute herstammenden Salzen und anderen löslichen Bestandtheilen zum allergrössten Theile befreien. Nach genügendem Auswaschen des Präparates bringe man den Niederschlag auf ein Filter, wo er durch Saugvorrichtungen bald so weit trocken gesogen werden kann, dass man ihn bequem als zusammenhängenden Klumpen von demselben abnehmen kann. Zum vollständigen Trocknen zerkleinert man ihn und bringt ihn im Trocken-

[1]) G. Semmer, „Ueber die Faserstoffbildung bei Amphibien und Vogelblut". Inaug.-Diss. Dorpat 1874.

[2]) Al. Schmidt, „Ueber die Beziehung der Faserstoffgerinnung zu den körperlichen Elementen des Blutes". Pflüger's Archiv 1875. Derselbe, „Zur Blutlehre". Leipzig 1892, p. 19.

[3]) O. Hammersten, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1891, p. 55.

schrank oder im Vacuum in eine Temperatur von nicht über + 30° C., da er sich sonst sehr leicht zersetzt. Am besten ist es, wenn man das Vacuum erst einwirken lässt, wenn das Präparat bereits die Hauptmenge seines Wassergehaltes abgegeben hat. Da das Zn-Par-Hb, wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, in kohlensaurem und carbaminsaurem Ammon mit schön rother Farbe löslich ist und als solche Lösung stets das characteristische O^2-Hb-Spectrum aufweist, so kann eine etwaige Zersetzung des Präparates am Fehlen dieser Eigenschaften leicht erkannt werden. — Nach dem Trocknen lässt sich das Präparat zu einem eleganten, feinen, mehr oder weniger dunkelbraun gefärbten Pulver zerreiben, durchsieben und unbegrenzt lange vollständig unverändert aufheben.

Wie erwähnt, lässt sich das dem Zn-Par-Hb-Niederschlage mechanisch anhaftende metallische Zink nur unter Verlust an Zeit und Substanz mittelst Schlämmen mit sehr viel destillirtem Wasser und auch dann nicht quantitativ entfernen. Auch ist anzunehmen, dass dem Präparate ausser dem Zink noch andere mechanisch beigemengte, vom Blute herstammende Körper anhaften, wie Fäulnissbacterien, Krankheitsbacterien, durchs Filter gegangene Stromata etc. Aus diesem Grunde wurde zwecks Erlangung eines noch reineren Präparates der ausgewaschene, also von allen in Wasser löslichen Substanzen befreite Niederschlag zum Zweck weiterer Reinigung in gerade hinreichenden Mengen eines seiner besten Lösungsmittel und zwar in 5—10 %igem kohlensauren Ammon gelöst, wiederum in hohe Gefässe zum Absetzen etwaiger ungelöster Theile gebracht und nach dem Absetzen als schön rothe, klare Lösung vom ungelösten, die muthmasslichen Verunreinigungen enthaltenden Bodensatze abgehebert und filtrirt. Giesst man zu dieser filtrirten Lösung vorsichtig in dünnem Strahl unter stetigem Umrühren verdünnte 0,5—1,0 %ige Essig- oder Salzsäurelösung bis zur fast neutralen Reaction zu, oder verdünnt man ohne Säurezusatz die gesättigte Lösung des Zn-Par-Hb mit dem 50—100fachen Volumen destillirten Wassers, so fällt das Zn-Par-Hb als röthlich-braun gefärbter, voluminöser, flockiger, leichter Niederschlag wieder heraus, da es in sehr verdünnten Lösungen von neutralen Ammonsalzen so gut wie unlöslich ist.

Dieser Niederschlag ist nach gehörigem Absetzen, welches man durch die Centrifuge wesentlich begünstigen kann, im ersten Fall noch von der zur Fällung verwandten Säure, resp. von der betreffenden bei der Fällung gebildeten Ammonverbindung (Chlorammon oder essigsaures Ammon) und im zweiten Falle von den Resten des ursprünglichen Lösungsmittels durch Auswaschen auf dem Filter zu befreien und dann wie oben bei niederer Temperatur vorsichtig zu trocknen. Nach dieser zuletzt beschriebenen Operation muss das Präparat alle seine beschriebenen Eigenschaften, vor Allem aber seine Löslichkeit in den angeführten Lösungsmitteln und sein characteristisches, spectroskopisches Absorptionsvermögen noch besitzen, sonst ist es als zersetzt anzusehen.

Es scheint mir nicht unwichtig, noch folgende Einzelheiten bei der Besprechung dieses Darstellungsverfahrens anzuführen.

1. Die in ihrer Intensität allerdings recht wechselnde und beim Auflösen der Blutkörperchen stets sich noch mindernde Alkalescenz des frischen Blutes

wirkt, wenn sie stark ist, beim Niederschlagen des Blutfarbstoffes insofern störend, als zur Erzielung eines wasserklaren Filtrates ein unverhältnissmässig grosser Aufwand an Zeit, Mühe und theilweise auch an Zinkstaub nöthig ist, woher diese Alkalescenz durch Säure, am besten durch Essig- oder Salzsäure, bis zu fast neutraler Reaction abzustumpfen ist. Es muss hier bemerkt werden, dass nur die ursprüngliche, auf den Alkalien des Blutes beruhende Alkalescenz abzustumpfen ist; beim Schütteln des Zinks nimmt nämlich das Gemisch, selbst wenn man vorher angesäuert haben sollte, bald wieder eine alkalische Reaction an. Diese secundäre Alkalescenz beruht aber auf dem Zink und ist zum Zustandekommen der Fällung des Blutfarbstoffes nicht nur nicht schädlich, sondern nützlich. Es ist aber hier ausdrücklich zu betonen, dass es doch wiederholt gelungen ist, durch längeres, manchmal freilich stundenlang fortgesetztes Schütteln vollkommen frisches aus der Ader gelassenes, und zwar sowohl defibrinirtes als auch nicht defibrinirtes, mit intacten Blutkörperchen versehenes, also stark alkalisch reagirendes Blut ohne jeglichen Säurezusatz vollkommen niederzuschlagen, folglich auch ein wasserklares Filtrat zu erzielen.

2. Die Entfernung der Stromata der rothen Blutkörperchen nach der Alex. Schmidt'schen Methode gelingt erst bei acht- bis zehnfacher Verdünnung mit destillirtem Wasser unter gleichzeitigem Einleiten von Kohlensäure, wie ich durch wiederholte Versuche für Pferde-, Rinder-, Schafs-, Schweine- und frisches Menschenblut constatirt habe. Die Kohlensäure bewirkt dabei ein Zusammenballen der an sich schattenhaften Stromamassen zu festen Klumpen, während ohne CO^2 dies nicht der Fall ist.

3. Falls man nicht auf Entfernung der Stromata der rothen Blutkörperchen ausgeht, genügt schon eine zwei- bis dreifache Verdünnung des Blutes mit Wasser, um den Farbstoff vollständig niederzuschlagen und klares Absetzen zu erzielen. Eine noch geringere Verdünnung mit Wasser liefert mit dem Zink einen so zähen Brei, dass das Schütteln unmöglich wird.

4. Die Menge des zum Niederschlagen verwendeten Zinkstaubes liess sich, ohne dass die Güte des Filtrates dadurch beeinträchtigt wurde, verringern bis zum Verhältnisse von einem Gewichtstheile Zink zu vier Gewichtstheilen Blut, wie wiederholte Versuche gezeigt haben. Der Theorie nach müsste eine viel, viel kleinere Zinkmenge genügen; in praxi aber ist dieses Verhältniss das bequemste.

5. Statt des Zinkstaubes lässt sich ebenso gut, nur natürlich in entsprechend grösserer Menge, nämlich die etwa der Hälfte des unverdünnten Blutes an Gewicht gleiche Menge von nicht allzu fein pulverisirtem metallischen Zink verwenden. Theoretisch ist diese Methode der vorigen gleichwerthig, da das pulverisirte Zink an der Oberfläche wie der Zinkstaub stets theilweise oxydirt ist. Es ist aber practischer, grössere Mengen von solchem nicht sehr fein pulverisirtem Zink als geringere Mengen von dem sog. käuflichen Zinkstaub zu verwenden, da ersteres, soweit es überschüssig ist, als specifisch schwereres und grobkörniges Präparat leichter und vollständiger aus dem Niederschlage durch Schlämmen, Absetzenlassen und Decantiren zu entfernen ist als letzterer.

6. Es kann beim Auswaschen des Präparates von den in Wasser löslichen Bestandtheilen, namentlich dann, falls dieses Auswaschen sich über zu lange Zeit hinzieht oder in zu ausgiebigem Masse und in warmen staubfreien Räumen geschieht, oder, falls nicht frisches, sondern bacterienhaltiges Wasser und faules Blut in Arbeit genommen worden war, vorkommen, dass die sich beim ersten Male wasserklar absetzende Flüssigkeit nach wiederholtem Aufgiessen von Waschwasser nicht mehr klar wie Wasser absetzt, sondern gelblich, manchmal sogar schwach röthlich tingirt erscheint, da sie den Zn-Par-Hb-Niederschlag in feinster Suspension enthält und das Absetzen verhindert. In solchen Fällen gelang es, durch Zusatz von neuen Mengen Zinkstaub und abermaliges Schütteln das suspendirte Zn-Par-Hb doch noch niederzuschlagen und das Wasser bis zur völligen Farblosigkeit zu entfärben. Dasselbe wurde gleichfalls erreicht durch Zusatz einer kleinen Menge einer gesättigten Kochsalzlösung: auch hierdurch setzte sich das Zn-Par-Hb sofort zu Boden und die Färbung des Wassers verschwand.

7. Dauert die mit fortwährender Wasserverdunstung verbundene Filtration des in kohlensaurem Ammon gelösten Zn-Par-Hb zu lange oder ist die kohlensaure Ammonlösung von vornherein zu concentrirt, so wird das Zn-Par-Hb theilweise unlöslich. Daher ist eine nicht zu concentrirte, etwa 5—7%ige kohlensaure Ammonlösung zu verwenden und das Filtriren möglichst rasch, vermittelst vieler Filter, zu bewerkstelligen.

8. Das Wiederausfällen aus der kohlensauren Ammonlösung geschieht mit weniger Gefahr der Zersetzung durch Zusatz von viel Wasser (etwa der 50—100fachen Menge) als durch Neutralisation mit verdünnter Essig- oder Salzsäurelösung.

9. Das Trocknen des reinen, fertigen Präparates, nachdem in kohlensaurem Ammon gelöst und aus dieser Lösung wieder ausgefällt worden ist, geschieht am besten im kalten Raume über Schwefelsäure und Chlorcalcium, denn bei Einwirkung von Wärme zersetzt sich dieses reine Präparat noch leichter als der rohe Zinkniederschlag. Nur unter Beobachtung gerade dieser Vorsichtsmassregel gelang es mir, mit Sicherheit ein unzersetztes Präparat zu erhalten, welches auch jetzt noch unverändert ist.

Zur Widerlegung des Einwandes, dass der Zinkgehalt des fertigen Zn-Par-Hb-Präparates möglicherweise von dem im Zinkstaube stets in grosser Menge enthaltenen ZnO, welche durch das kohlensaure Ammon zum Theil mit gelöst wird, herstammen könnte, versuchte ich den rohen Zinkniederschlag zum Zwecke der Reinigung vom mechanisch beigemengten Zinkstaube statt in kohlensaurem Ammon in einer gerade hinreichenden Menge von 10 %iger Sodalösung zu lösen. Das etwa vorhandene Zinkoxyd, welches nur im Ueberschusse von Soda löslich ist, muss dabei ungelöst bleiben und durch Filtration leicht aus der Lösung des Zn-Par-Hb zu entfernen sein. Bei diesen Versuchen ergab sich, dass der rohe Zn-Par-Hb-Niederschlag nur in gesättigteren Sodalösungen und nicht in verdünnten und zwar mit fast eben so schön rother Farbe löslich ist, wie in den andern erwähnten Lösungsmitteln, dass aber das Wiederausfällen des Präparates aus diesen Lösungen weder durch Verdünnung mit Wasser, noch durch Neutralisation vermittelst Säure, ohne die Substanz dabei zu zersetzen, mehr möglich ist. Durch beide Verfahren wird das Zinkparhämoglobin in einen vorläufig noch nicht näher untersuchten hämatinartigen Körper umgewandelt. Das Herausfällen aus der Sodalösung liess sich jedoch durch Zusatz von relativ recht grossen Mengen (bis zu etwa 1½fachen Vol.) von gesättigter Kochsalzlösung oder von Kochsalz in Substanz erzielen. Natürlich lässt sich das Herausfällen des Präparates aus der Sodalösung auch durch Zusatz von Salmiak oder von schwefelsaurem Ammon erzielen. Letzteres Verfahren ist aber nicht zu empfehlen, da das Zn-Par-Hb beim Auswaschen vom zugesetzten schwefelsauren Ammon zum Theil wieder in Lösung überging, was beim Niederschlagen vermittelst concentrirter Kochsalzlösung nicht der Fall ist. Der sich beim Zusatz eines der drei genannten Salze zur Lösung des Zn-Par-Hb in Soda bildende Niederschlag ist von brauner mit einem Stich ins Graue behafteten Farbe, voluminös, und sieht sonst dem aus der kohlensauren Ammonlösung herausgefällten bis auf die Farbe ähnlich. Er lässt sich mit Leichtigkeit wiederum in neuer Sodalösung sowie auch in kohlensaurem und freiem verdünnten Ammoniak mit schön rother Farbe auflösen und zeigt in allen diesen Lösungsmitteln im Spectrum die nämlichen characteristischen O^2-Hb-Streifen. Auch in ungelöster von der concentrirten Kochsalzlösung durch Decantiren befreiter und dann gut ausgewaschener und getrockneter Form behält dieser Niederschlag alle seine eben hergezählten Eigenschaften vollkommen bei.

Weiter wendete ich zum Lösen des Zinkniederschlages und zum Zwecke der Reinigung vom überschüssigen metallischen Zink eine sehr

verdünnte Schwefelammonlösung[1]) an, durch welche das nicht fest ans Hämoglobin gebundene Zink gefällt werden müsste, und welche andererseits, wie bereits erwähnt, auch ein sehr gutes Lösungsmittel für das Zn-Par-Hb ist. Nach Auflösung in diesem Mittel und Filtration der Lösung fällte ich dieselbe wieder durch verdünnte HCl. Auch dieses Präparat verhielt sich gewaschen und getrocknet genau ebenso wie die früheren, d. h. es bewahrte monatelang seine Löslichkeit in den genannten Lösungsmitteln und diese Lösungen waren schön roth, und zeigte ein deutliches O^2Hb-Spectrum.

An den auf die zuletzt beschriebenen Weisen dargestellten Präparaten ausgeführte qualitative Zinkbestimmungen ergaben, dass auch diese Präparate reichliche Mengen Zink enthielten. Somit sind wir gezwungen, eine chemische Verbindung von Zink und Hämoglobin im Zinkparhämoglobin anzunehmen.

2. Darstellung des Zinkparhämoglobins mit Hülfe von oxydfreiem metallischen Zink.

Ich legte mir die Frage vor, ob es nicht möglich wäre, unsern Körper darzustellen, indem ich statt des Zinkstaubes, der wie bereits erwähnt, unrein, d. h. ein Gemenge von Zinkoxyd und Zink ist, das metallische möglichst oxydfreie Zink anwandte.

Ich reinigte mit schwacher Essig-, Schwefel- und Salzsäure und nachherigem gründlichen Auswaschen mit ausgekochtem Wasser nach Möglichkeit einige Portionen von grobkörnigem pulversirten Zink und schüttelte sie mit Blut. Es gelang in allen Fällen, den Farbstoff vollkommen niederzureissen.

3. Darstellung des Zinkoxydparhämoglobin mit Hülfe von reinem Zinkoxyd und Zinkoxydhydrat.

Ich liess reines Zinkoxyd aufs Blut einwirken und erzielte gleichen Erfolg wie oben, d. h. in allen Fällen liess sich der Farbstoff als Bodensatz durch energisches, lang andauerndes Schütteln, auch ohne jeglichen Säurezusatz mit dem Zinkoxyd niederschlagen, worauf stets wasserklares Absetzen folgte. Dieser Niederschlag liess sich wiederum in den schon mehrfach angeführten Lösungsmitteln mit rother Farbe auflösen und daraus unverändert wieder ausfällen. Auch diese Präparate behielten ihre spectroskopischen Eigenschaften lange bei. Durch diese Versuche ist die Möglichkeit der Darstellung von Zn-Par-Hb aus Blutfarbstoff und ZnO bewiesen.

Es war jetzt von Interesse festzustellen, ob das Zinkoxydhydrat zu gleichem Zwecke verwendbar ist. Ich schüttelte zu diesem Behufe reines $Zn(OH)^2$ mit verdünnten alten Blutlösungen und filtrirte. Das Filtrat war in allen Fällen hämoglobinfrei. Bei frischen Blutlösungen ist längeres Schütteln oder Zusatz einer Spur von Essigsäure

---

[1]) Es wurde der officinelle 10%ige Liq. ammon. caustici mit H^2S gesättigt und von diesem Präparat eine 40fach verdünnte Lösung hergestellt.

erforderlich. Somit ist also auch die Möglichkeit einer Bildung von Zn-Par-Hb aus Blutfarbstoff und Zinkoxydhydrat dargethan.

4. Darstellung des Zinkparhämoglobin mit Hülfe von Zinksalzen.

I. Zinksulfat. Durch Zusatz nicht zu grosser Mengen dieses Zinksalzes sowohl in unaufgelösten Krystallen, als auch in Lösung zu Blutlösungen entsteht augenblicklich ein ziegelrother, sonst aber den beschriebenen, durch Einwirkung des Zinkstaubes und des Zinkoxyds aufs Blut entstehenden bräunlichen Niederschlägen sehr ähnlicher, leichter, flockiger, sich langsam zu Boden setzender, in Wasser vollkommen unlöslicher Niederschlag. Derselbe lässt sich daher durch Wasser sehr gut von dem etwa überschüssigen, im Wasser leicht löslichen Zinksulfat, sowie auch von den übrigen in der Blutlösung enthaltenen Körpern auswaschen, sammeln und unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Vorsichtsmassregeln trocknen. Der zu Pulver verriebene Trockenrückstand lässt sich selbst nach längerer Zeit wiederum in denselben Lösungsmitteln, vor Allem aber besonders gut in einer nicht zu verdünnten (etwa 5 %igen) Lösung von Zinkacetat lösen, dann weiter in einer gesättigten Lösung desselben Zinksulfates, durch dessen Einwirkung er entstanden, ferner in frisch aufgelöstem, sehr verdünnten Natriumsuperoxyd, in Ammonhydrat, sehr verdünntem Schwefelammon, in kohlensaurem Ammon und in Terpentinwasser[1]), mit prachtvoll rother Farbe lösen lässt. In allen diesen Lösungen zeigt dieser Körper das nämliche, schon vielfach erwähnte O^2-Hb-Spectrum. Die Lösung in Zinksalzen lässt sich durch starkes Verdünnen mit Wasser vollständig ausfällen.

II. Zinkacetat. Durch Zusatz einer (5—10 %igen) neutralen Lösung dieses soeben als ein besonders gutes Lösungsmittel für das Zn-Par-Hb erwähnten Salzes zu Blutlösungen entsteht der nämliche ziegelrothe Niederschlag, welcher seinerseits genau dieselben Eigenschaften besitzt, wie der aus Zinksulfat und Blut erhaltene.

III. Zincum salicylicum. Mittelst dieses Salzes lässt sich gleichfalls mit der nämlichen Präcision der Blutfarbstoff als Zn-Par-Hb fällen und ein wasserklares Absetzen erreichen. Nur ist der sich hierbei bildende Niederschlag von etwas mehr bräunlicher Farbe. In seinen Lösungsmitteln aufgelöst, weist auch das auf diese Weise gewonnene Präparat das characteristische O^2-Hb-Spectrum auf.

IV. Zincum chloratum. Desgleichen lässt sich das Zn-Par-Hb auch durch Zusatz von Zinkchlorid zu Blut gewinnen; Farbe dieses Niederschlages gleichfalls hellziegelroth; sofortiges rasches, klares Absetzen. Dieses Präparat ist besonders leicht in Ammonhydrat und Schwefelammonium löslich. In allen Lösungen O^2-Hb-Spectrum.

V. Zincum valerianicum zu Blutlösungen zugesetzt verursacht auch sofort einen ziegelrothen Niederschlag mit den nämlichen Eigenschaften wie oben. Dasselbe ist auch von der Einwirkung des

---

[1]) Gemeint ist damit Wasser, welches mit Terpentinöl am Licht längere Zeit geschüttelt und dann abfiltrirt worden ist. Es reagirt bekanntlich sauer.

VI. Zincum sulfocarbolicum und

VII. Zincum tartaricum zu sagen.

VIII. Zincum lacticum giebt mit Blut einen röthlichbraunen Niederschlag. Mit

IX. Zincum sozojodolicum sowie mit

X. Zincum sulfothymolicum geben Blutlösungen ganz anologe sofort sich bildende, rasch absetzende Niederschläge, welche aber keine röthliche, sondern eine chocoladen- bis dunkelbraune Färbung besitzen.

Hingegen wurde keine Fällung erhalten auf Zusatz von folgenden Zinkpräparaten: 1. Zincum carbonicum, 2. Zincum carbonicum basicum, 3. Zincum hypermanganicum, 4. Zincum ferrohydrocyanatum, 5. Zincum phosphoricum und 6. Phosphorzink.

Die Ergebnisse aller obigen Versuche lassen sich also kurz folgendermassen formuliren: Der Blutfarbstoff, wie er sich in frischem oder alten, defibrinirten oder nicht defibrinirten Blute der verschiedensten Wirbelthiere sowie im Blute einiger Schnecken findet, geht beim Schütteln in wässeriger Lösung mit metallischem Zink, mit Zinkstaub, Zinkoxyd, Zinkacetat, Zinksulfat und einer Reihe anderer Salze eine in Wasser unlösliche Zinkverbindung ein. Solange der chemische Character derselben nicht genauer festgestellt sein wird, empfiehlt es sich, den vom Entdecker Prof. Kobert gewählten Namen Zinkparhämoglobin beizubehalten, durch welchen angedeutet werden soll, dass dieser Stoff mit Hämoglobin sowie mit der von Nencki dargestellten wasserunlöslichen Modification desselben, dem Parhämoglobin, gewisse Aehnlichkeit besitzt.

5. Darstellung des Zinkparhämoglobin aus krystallisirtem Oxyhämoglobin.

Alle bisher von mir beschriebenen Versuche waren mit Blut und Lösungen desselben angestellt. Es musste jetzt festgestellt werden, ob in der That, wie Prof. Kobert angegeben hat, die Bildung des Zn-Par-Hb auch aus gereinigtem Blutfarbstoff in gleicher Weise vor sich geht. Zu diesem Behufe unternahm ich eine Reihe von Versuchen mit dreimal umkrystallisirtem centrifugirten, zum Theil frischen, d. h. noch feuchten, zum Theil getrockneten Hämoglobin und den bei den vorhergehenden Versuchen angewandten Zinkpräparaten. Zu diesem Zwecke musste ich mir natürlich zuerst vollkommen reines Oxyhämoglobin darstellen. Ich wählte die zuerst von A. Schmidt[1]) angegebene Methode, welche ungemein einfach, sicher zum Ziele führend ist, leider aber gar keine Berücksichtigung in den Lehr- und Handbüchern gefunden hat, woher ich es für geboten halte, sie hier noch einmal kurz zu beschreiben.

Man presse den, womöglich von Plasma und Serum befreiten, flüssigen Blutkörperchenbrei durch ein reines Tuch und füge zu demselben von einer in Bezug auf Concentration einer Normallösung nahezu gleichkommenden Ammonhydratlösung, deren Titre vorher mit Salzsäure genau bestimmt worden ist, so viel hinzu, bis der

---

[1]) l. c.

flüssige Blutkörperchenbrei eine lackfarbige Beschaffenheit angenommen, d. h. bis die Blutkörperchen aufgelöst worden sind. Darauf verdünne man diese Blutkörperchenlösung mit dem vierfachen Volumen destillirten Wassers und setze jetzt vorsichtig, unter stetigem Umrühren, womöglich tropfenweise, von einer auf die verwendete Ammonhydratlösung eingestellten Salzsäurelösung die zur vollständigen Neutralisation berechnete Menge resp. — da beim Auflösen der Blutkörperchen an sich eine Ansäuerung entsteht — etwas weniger zu, so dass das Gemisch gerade neutral ist. Schliesslich füge man nicht minder vorsichtig $^1/_5$—$^1/_4$ Volumen der jetzt vorhandenen Menge 96—92° Alkohol hinzu, worauf das Ganze in ein hohes Gefäss gegossen und an einen unter 0° C. abgekühlten Ort gestellt wird. Nach 1—3 Tagen, je nach der Temperatur der Umgebung, wird sich das O^2-Hb bis fast zu dem Rande an den Wänden in nadelförmigen, mit blossem Auge schon erkennbaren Krystallen niedersetzen. Man rühre jetzt die Krystalle sammt der Lauge vermittelst Glasstab gründlich um und lasse sie wiederum etwa 12 Stunden ruhig in der Kälte stehen, worauf sie sich sämmtlich zu Boden gesenkt haben werden, wodurch eine Entfernung der sich darüber absetzenden Mutterlauge vermittelst Heber nunmehr ohne Verluste an Krystallen ermöglicht wird. Jetzt wasche man mit dem $1^1/_2$ Volumen destillirten Wassers die Krystalle und centrifugire. Um sie noch einmal zu krystallisiren, löse man sie wieder im dreifachen Volumen destillirten Wassers und derselben Ammoniumhydratlösung bis zur völligen Auflösung der Krystalle (lackfarbiges Aussehen der Hämoglobinlösung), neutralisire abermals mit HCl und setze $^1/_5$ Volumen der jetzt vorhandenen Menge 96° Alkohol unter den nämlichen Cautelen wie das erste Mal zu und stelle die Hämoglobinlösung schliesslich wieder an einen unter 0° C. abgekühlten Ort etc. Beim nochmaligen Umkrystallisiren ist, falls man sich abermalige grössere Verluste ersparen will, beim Lösen der Krystalle noch weniger destillirtes Wasser als vorher, aber dafür dementsprechend mehr Ammonhydratlösung und Salzsäure zu verwenden. Es sei aber betont, dass ein derartiges Sparen an Material auf Kosten der Reinheit der Krystalle geschehen würde.

Nachdem ich mir ein ausreichendes Quantum von O^2-Hb-Krystallen aus Pferde- und Hundeblut nach der eben beschriebenen Vorschrift dargestellt hatte, prüfte ich sämmtliche bei den vorhergehenden Versuchen angewandten Zinkpräparate der Reihe nach noch einmal in Bezug auf ihre Einwirkung sowohl auf den halbflüssigen, nicht völlig aufgelösten Krystallbrei, als auch auf dessen verdünnte Lösungen durch, wobei sich herausstellte, dass sich der reine Blutfarbstoff in präcisester Weise vollkommen fällen liess durch Schütteln mit 1. Zinkstaub; 2. Zincum pulveratum; 3. Zinkoxyd; 4. Zinksulfat; 5. Zinkacetat; 6. Chlorzink; 7. Zincum valerianicum; 8. Zincum sulfocarbolicum; 9. Zincum lacticum; 10. Zincum sozojodolicum; 11. Zincum sulfothymolicum; 12. Zincum tartaricum. Mit anderen Worten: serum- und stromafreie Lösungen von krystallisirtem Blutfarbstoff geben mit genau denselben Zinkpräparaten, mit welchen auch Blutlösungen Fällungen geben, einen Niederschlag, der sich in nichts von dem beschriebenen Zn-Par-Hb unterscheidet. Nur muss hier erwähnt werden, dass in einigen Fällen beim Zufügen einiger der hier soeben aufgezählten Zinksalze zu Hb-Lösungen nicht sofort das Hb zu Zn-Par-Hb niedergeschlagen wurde, nämlich in denjenigen Fällen nicht, wo entweder die Hb-Lösung oder das zugesetzte Salz etwas sauer reagirten. Bei Zusatz von einer Spur einer verdünnten Ammonlösung erfolgt auch in diesen Fällen sofort die vollständige Fällung des Hb.

Zum Schlusse sei noch gesagt, dass diese Niederschläge, soweit sie bei Blutlösungen hellroth waren, auch hier sämmtlich von ziegelrother Farbe sind und dass sie in Bezug auf Löslichkeit und spectroskopischen Eigenschaften das nämliche Verhalten aufweisen, wie

alle vorher beschriebenen. Nach wiederholtem Auswaschen verändern sämmtliche ziegelrothen Niederschläge allmählig, — in etwa zwei Tagen — ihre Farbe: sie nehmen einen bräunlichen Farbenton an und sind schliesslich ganz chocoladenbraun gefärbt. Dasselbe ist auch von sämmtlichen aus Blutlösungen und Zinkpräparaten entstehenden Niederschlägen zu sagen. Trotz dieser langsam eintretenden Farbenveränderung, die vielleicht von einem langsam von Statten gehenden chemischen Umsetzungsprocesse zeugen könnte, verlieren diese verschiedenen Niederschläge keine ihrer anderen beschriebenen Eigenschaften. Es liesse sich allenfalls vielleicht nur behaupten, dass die gut ausgewaschenen, also schon braun gewordenen Niederschläge, sowohl feucht, als namentlich getrocknet in ihren besten Lösungsmitteln etwas schwerer löslich sind, als die unausgewaschenen frischen ziegelrothen Niederschläge.

6. Ueber Darstellung und Zusammensetzung von chemisch reinem Zinkparhämoglobin.

Auf Grund der zuletzt gemachten, eben beschriebenen Erfahrungen über die Einwirkung der Zinksalze auf Hb-Lösungen konnte ich mit grösserer Sicherheit an die Darstellung eines, wenn auch nicht völlig, so doch wenigstens nahezu chemisch reinen Präparates übergehen. Ich benutzte dazu theils Zinkoxyd, theils Chlorzink. Im letzteren Falle wurde gewaschen bis zum Verschwinden der Chlorreaction des Filtrates.

Nachdem ich mir ein genügendes Quantum eines nahezu chemisch reinen Präparates dargestellt hatte, unternahm ich an demselben einige Reihen quantitativer Zink- und Eisenbestimmungen.

Bei den Zinkbestimmungen kam es hauptsächlich darauf an, die organische Grundlage des Präparates derart zu zerstören, dass dabei nichts vom Zinke verloren gehen konnte. Nach einigem Probiren und nach vergeblichen Versuchen, das Zn-Par-Hb nach Fresenius-Babo vermittelst chlorsaurem Kalium und Salzsäure vollständig zu zerstören, wählte ich die Methode der Zerstörung durch vorsichtiges Erhitzen mit einem Ueberschuss von eisenfreiem Kaliumcarbonat und Kaliumnitrat bei möglichst niedriger Temperatur, wobei eine Verflüchtigung des Zinkes nicht zu befürchten war, und wobei ich rascher zum Ziele gelangte. Nach Zerstörung und Veraschung des Präparates trennte ich das Zink vom Eisen durch Kochen der salzsauren und vermittelst Bromwasser oder Salpetersäure oxydirten Auflösung der Asche mit Natriumacetat, nachdem ich vorher die saure Reaction durch eisenfreies Natriumcarbonat bis zur beginnenden Trübung neutralisirt hatte. Das Eisen wurde als basisch essigsaures Eisenoxyd appart gesammelt und in einigen Fällen quantitativ bestimmt. Aus dem vom Eisen getrennten Filtrate wurde das Zink durch Kochen und gleichzeitigem Zusatz von Natriumcarbonat bis zur vorwaltend alkalischen Reaction und unter Einhaltung der üblichen, bei Fresenius (Th. I, p. 249) angegebenen Regeln als basisch kohlensaures Zink gefällt, darauf gesammelt, getrocknet, vom Filter abgenommen und mit der Asche des vorher mit Ammoniumnitrat durchfeuchteten, nachher nochmals getrockneten und verbrannten Filters zusammen vorsichtig geglüht und als Oxyd bestimmt.

Analyse I. 1,9512 g des aus $ZnCl^2$ und zweimal umkrystallisirtem Hunde-Hb dargestellten, bis zum Verschwinden der Cl^2-Reaction ausgewaschenen, getrockneten, pulverisirten, darauf abermals ausgewaschenen, und bei + 110° C. getrockneten Zn-Par-Hb werden mit Kaliumcarbonat und Kaliumnitrat vorsichtig bei möglichst niedriger Temperatur verascht. Die Menge des Zinks und des Eisens wird nach dem oben beschriebenen Verfahren als Oxyd bestimmt.

Die Menge des gefundenen ZnO betrug 0,026 g, woraus 0,0208 g Zn berechnet wurde, was **1,065** % Zink ausmacht.

Analyse II. 0,5126 g des nämlichen Präparates werden in gleicher Weise verascht und die Zinkmenge als Oxyd bestimmt.

Die Menge des gefundenen ZnO betrug 0,0064 g, woraus 0,00513 g Zn berechnet wurden, was einen Gehalt von **0,975** % Zink im Präparate ausmacht.

Die Eisenmenge wurde bei dieser Analyse nicht bestimmt, da durch ein Versehen bei dieser Analyse nicht völlig eisenfreies Na-Carbonat verwendet worden war.

Analyse III. 3,00 g desselben Präparates werden verascht. Die Menge des ZnO betrug 0,0371 g, die des Fe^2O^3 betrug 0,0169 g, was einem Gehalt von 0,0297 g an reinem Zn und einem Gehalte von 0,0118 g an reinem Fe entspricht. Dies macht **0,990** % Zink und **0,399** % Eisen aus.

Analyse IV. 2,10 g Substanz werden verascht und in der Asche nur das Eisen als Oxyd bestimmt. Die Menge des Fe^2O^3 betrug 0,0119 g, was einen Gehalt von 0,00836 g an reinem Fe und **0,401** % ausmacht.

Eine Uebersicht der Ergebnisse zeigt folgende kleine Tabelle:

	Gefunden wurde	
	Zink	Eisen
1.	1,069 %	0,399 %
2.	0,975 %	0,401 %
3.	0,990 %	
Durchschnitt:	**1,011** %	**0,400** %

Rechnet man diese Werthe auf die Atomgewichte von Zink und Eisen um, so ergiebt sich, dass auf 1 Atom Eisen nur wenig über 2 Atome Zink kommen (genauer 2,177). Der von Jaquet[1]) aufgestellten Formel des Hundehämoglobins würde dann vielleicht die Formel

$$C^{758}\,H^{1199}\,Zn^{2}\,S^{3}\,FeO^{218}$$

entsprechen. Natürlich lege ich meinen wenigen Analysen nicht soviel Werth bei, um daraus eine definitive Formel zu berechnen, namentlich da ich ja gar keine Elementaranalysen vorgenommen habe. Ich wollte durch meine hypothetischen Ausführungen nur andeuten, dass die eingehende chemische Analyse des Zinkparhämoglobins zur definitiven Feststellung der Formel und Molekülgrösse des Hämoglobins wird mit verwendet werden können. Es muss ferneren Arbeiten mit Dutzenden der sorgfältigsten Analysen überlassen bleiben, diese Lücke auszufüllen.

[1]) Alfred Jaquet, Beiträge zur Kenntniss des Blutfarbstoffes. Inaug.-Diss. Basel 1889.

7. Ueber Hämol und Zinkhämol.

Schon auf p. 159 wurde bemerkt, dass die Zinkfällung des Blutes auch nach der therapeutischen Seite hin sich verwenden lässt. Seit einer Reihe von Jahren wird von Pfeuffer in München eine Substanz theils in fester, theils in flüssiger Form in den Handel gebracht, deren spectroskopische Untersuchung nach Aussage von Voit den Nachweis liefert, dass reichliche Mengen von Hämoglobin darin enthalten sind. Ein ähnliches Präparat wird unter dem unpassenden Namen Hämatogen von Hommel in den Handel gebracht. Weiter ist auch natives Blut als Heilmittel seit Alters in Verwendung und ist kürzlich in Paris zum Range eines Modemittels erhoben worden. Aus alledem geht hervor, dass der Blutfarbstoff therapeutisch verwendbar ist. Da er jedoch sehr unangenehm tintenartig schmeckt und die Neigung hat, im Magendarmcanal zu einer harzartigen Masse zu verkleben, welche sich an der Schleimhaut wie Theer festsetzt, so würde eine Modification des Blutfarbstoffes, die geschmacklos ist und nicht im Darmcanal verharzt, gewiss vor dem Hämoglobin und dem Blute therapeutisch den Vorzug verdienen. Ueberlegt man weiter, dass im Darm alle eingeführten Substanzen reducirenden Einflüssen infolge der Anwesenheit reducirender Bacterien unterliegen, so ist klar, dass Blutfarbstoff, falls er überhaupt im Darm zum Theil resorbirt wird — die Hauptmenge wird bekanntlich nach Hoppe-Seyler unresorbirt per anum entleert — auch extra corpus schon milden reducirenden Einflüssen unterworfen werden darf, ja dass dadurch die im Darme vor sich gehende, zur Resorption vielleicht nöthige Umwandlung bereits angebahnt wird. Schütteln von Blutlösung mit concentrirter, bekanntlich reducirend wirkender Pyrogallollösung bedingt nun eine Umwandlung des Hämoglobins nicht in Methämoglobin, wie man denken sollte, sondern in eine eigenartige, von der Chemie bisher nicht genügend untersuchte Substanz von rothbrauner Farbe, **Hämogallol** genannt, welche in Wasser ganz unlöslich, daher fast geschmacklos und nach den Untersuchungen meiner Commilitonen Busch und Samojloff resorbirbar ist. Da sie bequem einzunehmen ist, die Verdauungswege gar nicht belästigt und nach den Erfahrungen an zahlreichen Patienten in Russland und Deutschland das Eisen in einer Form enthält, welche bei Chlorotischen zur Bildung von Hämoglobin ohne Weiteres verwendbar ist, so lag es Prof. Kobert, dem Entdecker des Hämogallols, nahe, in gleicher Weise auch den unter der Einwirkung eines so milden Reductionsmittels wie Zinkstaub ist, sich in Hämoglobin- und in Blutlösungen bildenden Niederschlag auf seine therapeutische Verwendbarkeit prüfen zu lassen. Zu diesem Behufe musste er natürlich auf eine billige Methode hergestellt und in geschmacklose Form gebracht werden. Dies liess sich erreichen durch Verwendung von stromafreier Ochsenblutlösung, die mit Zinkstaub geschüttelt wird. Der gebildete Niederschlag wird durch Schlämmen von der Hauptmenge des Zinkes befreit, in kohlensaurem Ammon gelöst, filtrirt, durch starkes Verdünnen mit etwas ClH-haltigem Wasser wieder ausgefällt und nach dem Waschen auf dem Filter ohne die von mir bei meinen Versuchen angewandten Vorsichtsmassregeln in der

Wärme scharf getrocknet. Dabei wandelt sich das bis dahin vorhandene, aber natürlich nicht ganz vom überschüssigen Zink befreite Zinkparhämoglobin in eine in fast allen p. 157 u. 158 genannten Lösungsmitteln unlösliche Substanz um, welche als **Zinkhämol** in den Handel kommt. Dieselbe enthält 1,5 % Zn, während das Zinkparhämoglobin nur 1,0 % Zn enthält. Dieselbe ist nur in stark verdünnter frischer Lösung von Natriumsuperoxyd und in solcher von Cyankalium löslich, und zwar in ersterer mit brauner, in letzterer aber mit schön rother Farbe; keine von beiden Lösungen zeigt jedoch Oxyhämoglobinspectrum. Wird aus der ursprünglichen Lösung in kohlensaurem Ammon durch viel Schwefelammonium in alkalischer Lösung oder weniger gut durch Schwefelwasserstoff in saurer Lösung das Zink bis auf Spuren niedergeschlagen, abfiltrirt und dann die entzinkte Substanz ausgefällt und in der Wärme scharf getrocknet, so entsteht ein dem Zinkhämol in vielen Beziehungen ähnliches Präparat, welches im Handel als **Hämol** bezeichnet wird. Es ist wie das Zinkhämol in Wasser unlöslich, geschmacklos, löst sich wie jenes in verdünntem Natriumsuperoxyd und in Çyankalium, zeigt aber ebenfalls kein Oxyhämoglobinspectrum. Beide Präparate sind nach dem jetzigen Standpunkt unserer physiologisch-chemischen Kenntnisse als hämatinartige Substanzen anzusprechen und lassen wie Hämatin sich leicht in Hämochromogen und in Hämatoporpyrin umwandeln. Sie unterscheiden sich aber vom Hämatin durch ihre schwerere Löslichkeit, durch ihre Geschmacklosigkeit und namentlich dadurch, dass sie im Magendarmcanal nicht zu einer theerartigen, die Schleimhaut belästigenden Masse verkleben, sondern sich langsam lösen und nach den Versuchen von Anselm (für Hämol) und von Sacher (für Zinkhämol) bei Thieren zur Resorption kommen. Ich selbst habe derartige Thierversuche nicht angestellt, da sie dem eigentlichen Gegenstand meiner Arbeit zu fern lagen. Ich möchte jedoch zum Schluss noch einige an meinem eigenen Körper bei constanter Diät angestellte Untersuchungen anführen, die zwar, wie ich voraus betonen möchte, durch Missglücken gerade der wichtigsten Analyse nicht so viel Werth haben, als sie wohl haben könnten, aber trotzdem doch nicht werthlos genug sind, um sie unpublicirt zu lassen.

Ich untersuchte den Einfluss, welchen das Einnehmen von käuflichem Hämol in relativ kleinen Dosen auf die Ausscheidung des Eisens in meinem eigenen Harn hatte. Auf die Einzelheiten der recht zeitraubenden Analysen will ich nicht eingehen; es genüge, zu wissen, dass ich genau nach den in diesen Arbeiten schon oft erwähnten Angaben meines Commilitonen Damaskin verfuhr. Meine Diät war eine an resorbirbarem Eisen recht arme; nur unter solchen Umständen nämlich konnte ich hoffen, durch Hämoleinnahme eine Steigerung der Eisenmenge meines Harnes zu erzielen. Dass das Eisen des Hämols in meinem Körper zurückgehalten werden würde, war nicht wahrscheinlich, da ich mich Gott sei Dank einer vortrefflichen Gesundheit erfreue. Der Versuch fand im Jahr 1891 statt. Ich betone dies, damit man nicht etwa glaubt, ich hätte denselben erst in Folge des 1893 erfolgten Angriffes Neumeister's auf die Versuche meines Commilitonen Busch hin angestellt.

Nr. des Versuchstages	Menge des 24stünd. Harnes	Spec. Gewicht desselben	Eisenmenge desselben in mg Fe	Datum des Versuchstages	Bemerkungen.
1.	1100	1026	**1,141**	18.—19. XI.	Beim ganzen Versuche constante Diät.
2.	975	1027	**1,180**	21.—22. XI.	Die Analysen vom 19.—20. und vom 20. bis 25. XI. gingen verloren.
3.	1230	1029	**1,071**	22.—23. XI.	
4.	1380	1024	**1,188**	24.—25. XI.	Die Analyse vom 23.—24. XI. ging verloren.
5.	1270	1028	**1,168**	25.—26. XI.	Am Abend des 25. XI. 1,0 Hämol } innerlich eingenommen.
6.	1270	1029	**1,198**	26.—27. XI.	„ „ „ 26. XI. 2,0 „
					„ „ „ 27. XI. 2,0 „
7.	1120	1030	?	27.—28. XI.	Analyse ging leider verloren.
8.	1180	1028	**2,979**	28.—29. XI.	
9.	1200	1027	**1,200**	29.—30. XI.	
10.	1210	1026	**1,388**	30. XI.-1. XII.	
11.	1160	1027	**1,254**	1.—2. XII.	

Besprechen wir zunächst die vier Normaltage, so ergiebt sich ein Durchschnittswerth der 24stündigen Eisenausscheidung im Harn von **1,119 mg Fe**. Der Durchschnittswerth der Normalzahlen von Busch beträgt **1,062 mg Fe**, steht mithin dem meinigen sehr nahe. Auch der Durchschnitt der Damaskin'schen Normalzahlen sowie der einer noch nicht veröffentlichten Versuchsreihe von Grabe aus unserm Laboratorium liegt sehr nahe bei 1 mg. Wir können also wohl behaupten, dass 1 mg für den normalen Menschen, falls er nicht gerade Blutwurst oder blutige englische Beefsteaks etc. isst, die Durchschnittszahl der Eisenausscheidung im Harn pro 24 Stunden ist. Insofern stimmen also meine Zahlen zu den bisher vorliegenden und verdienen daher wohl Vertrauen. Wenn Kumberg's Normalzahlen den Durchschnitt 0,632 ergeben, so dürfte dies daran liegen, dass seine Kost eine recht magere und sein Ernährungszustand kein so guter war, als der von Damaskin, Grabe und mir.

Kommen wir nun zu den eigentlichen Eisentagen, so ist zunächst zu sagen, dass 5 g Hämol, falls dessen Eisengehalt dem meines reinen Zinkparhämoglobin gleich wäre, 20 mg Fe enthalten würden; in Wahrheit aber ist der Eisengehalt des Hämols etwas höher: er beträgt 0,63 % und in 5 g des Präparates wurden daher 31,5 mg Fe eingenommen. Nehmen wir nun an, dass am 7. Versuchstage, dessen Analyse verloren ging, auch nur eine zwischen dem Werthe des 6. und 8. Tages liegende Menge von Eisen (2,088 mg Fe ist das arithmetische Mittel) ausgeschieden wurde, während sie in Wahrheit gewiss grösser war, so ergiebt sich, dass während des 5.—11. Versuchstages 3,437 mg Fe mehr im Harn ausgeschieden wurden, als zu erwarten war. Anders ausgedrückt heisst dies: Von dem eingenommenen Hämol sind reichliche Mengen resorbirt worden, denn es kamen allein im Harn über 10 % des darin enthaltenen Eisens wieder zur Ausscheidung und die Eisenmenge des 24stündigen Harns stieg dabei

am 4. Tage der Eisenperiode um 166 % gegen den Durchschnittswerth der Normaltage an. Dies stimmt zu den Angaben von Busch, der nach Einnehmen von Hämogallol ebenfalls den Eisengehalt des Harns um mehr als 150 % ansteigen sah. Somit scheint mir bewiesen, dass es Sinn hat, das Hämol in gleicher Weise wie das Hämogallol an Kranken mit Blutarmuth zu versuchen. Dass in vielen Städten Russlands beide Präparate in der That schon seit Jahr und Tag mit viel Erfolg verwendet worden sind, passt zu meinen theoretischen Erörterungen recht gut. Ich möchte nur betonen, dass meine Versuche jener Anwendung vorausgegangen und nur aus äusseren Anlässen erst jetzt der Oeffentlichkeit übergeben worden ist.

Es fragt sich jetzt, ob sich auch das Zinkhämol zu therapeutischen Zwecken empfehlen lässt. Ich meine, dass dies, nachdem Lipski und Sacher die relative Ungiftigkeit desselben dargethan haben, wohl geschehen kann. Ich nenne als Indication desselben namentlich zwei Krankheiten, nämlich erstens diejenige Form der Chlorose, bei welcher sich multiple kleine Darmgeschwüre finden und zu den zuerst von Hösslin beschriebenen multiplen Blutungen führen. Bei dieser Krankheit würde unser Präparat durch seinen Zn-Gehalt die Geschwüre adstringirend beeinflussen und durch seinen Eisengehalt blutbildend und damit vielleicht heilbringend wirken können. Die zweite Krankheit würden erschöpfende Durchfälle aus beliebigen Ursachen sein, denn wir wissen durch Quincke und seine Schüler, dass z. B. bei der Sommerdiarrhöe binnen wenigen Tagen eine sehr erhebliche, tiefgreifende Hb-Zersetzung stattfindet. Unser Präparat würde in diesem Falle erstens den Ausfall an Hb decken und zweitens stopfend wirken, denn wir wissen, dass schon das Hämol in grösseren Dosen den Stuhl anhält. Vom Zinkhämol dürfte daher eine weit erheblichere stopfende Wirkung zu erwarten sein, als ja alle nicht ätzende Zinkpräparate antidiarrhoisch wirken. Alle officinellen Zinkpräparate aber übertrifft es durch die Mildheit seiner Wirkung auf Magen und Darmcanal bei Weitem. Um z. B. auf die in Aussicht stehende Choleraepidemie zu kommen, so dürfte in der Reconvalescenz derselben, wo man stopfende Tonica nöthig hat, das Zinkhämol ohne Frage therapeutisch verwerthbar sein, während andere Zinkpräparate wegen ihrer vomitiven Nebenwirkungen als contraindicirt bezeichnet werden müssen.

Zum Schluss ich noch zu besprechen, ob es nicht besser wäre, statt des Zinkhämols das chemisch reine Zinkhämoglobin auf den Markt zu bringen. Während zu physiologisch-chemischen Zwecken dieses Präparat selbstverständlich aufs Freudigste zu begrüssen sein würde, fürchtet Prof. Kobert, dass es therapeutisch wohl wenig Anklang finden möchte, da es erstens viel zu theuer und zweitens nicht so geschmacklos und so leicht verträglich sein würde, als Zinkhämol, dessen praktische Verwendbarkeit gerade mit auf seine Schwerlöslichkeit begründet ist.

Schlusswort des Herausgebers.

Die im vorstehenden Bändchen enthaltenen Arbeiten sind Glieder einer längeren Reihe von Untersuchungen über Schwermetalle (Mangan, Chrom, Uran, Wolfram, Zink, Eisen etc.), welche ich schon vor mehr als zehn Jahren angefangen, mit meinen Schülern fortgesetzt und — falls mir der Aufenthalt in Dorpat demnächst nicht unmöglich gemacht wird — auch noch weiter fortzusetzen gedenke. Die dabei in Betracht kommenden Gesichtspunkte betreffen nicht nur die eigentliche Pharmakologie, sondern fast in gleichem Grade die physiologische Chemie, die pathologische Anatomie und last not least die practische Medicin. Ich bin der Meinung, dass die Eisenfrage, welche auf der Tagesordnung des nächsten Congresses für innere Medicin kommen soll, nur von denjenigen Practikern vorurtheilsfrei aufgefasst werden kann, welche sich die Mühe nicht verdriessen lassen, neben den durch directe Krankenbeobachtungen gewonnenen Thatsachen auch die z. Th. damit nicht harmonirende grosse Zahl von experimentellen Arbeiten über Schwermetalle, welche im letzten Jahrzehnt aus den verschiedensten Instituten hervorgegangen sind, mit zu berücksichtigen. Als Einführung in dieses Labyrinth von Arbeiten können vielleicht die vorstehend abgedruckten Untersuchungen dienen, da sie mit den verschiedensten Arbeiten auf dem erwähnten Gebiete sich berühren und das Auffinden und das Verständniss derselben, welches für den Practiker nicht ganz mühelos sein dürfte, erleichtern. Eine Reihe von Punkten, welche sich auf den Vergleich der Argyrie mit der Siderose beziehen, habe ich in einen Vortrag zusammengefasst, der von mir in der naturwissenschaftlichen Gesellschaft zu Dorpat kürzlich gehalten wurde und im Archiv für Dermatologie und Syphilis (Jahrg. 1893, fünftes Heft) demnächst erscheinen wird.

Prag den 28. Juni 1893.

R. Kobert.

Die Erklärung der Abbildungen findet sich auf p. 15, 54, 60 und 87.

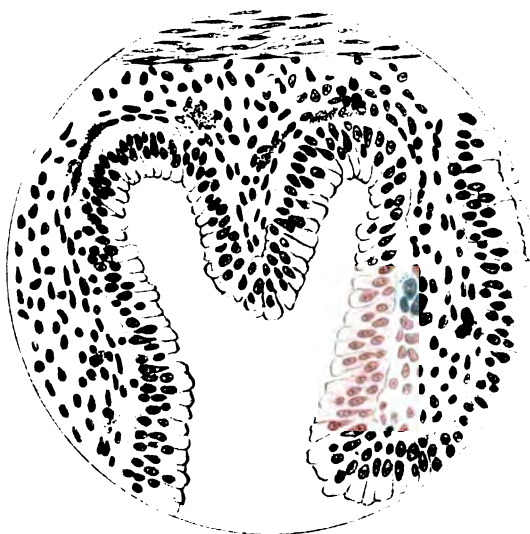
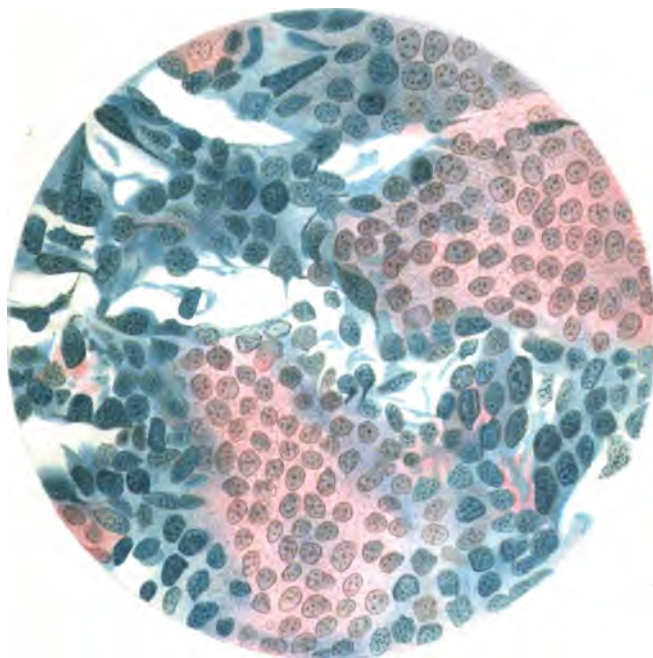
Fig 1.

Dünndarm vom Frosch.

Fig 2.

Mesenterialdrüse vom Hunde.

Lith. Inst. v. J. Eckstein Stuttg.

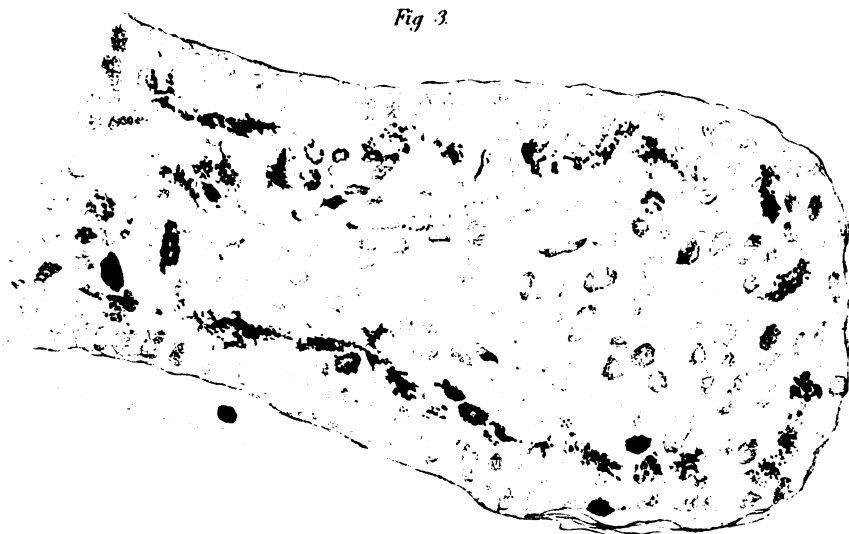
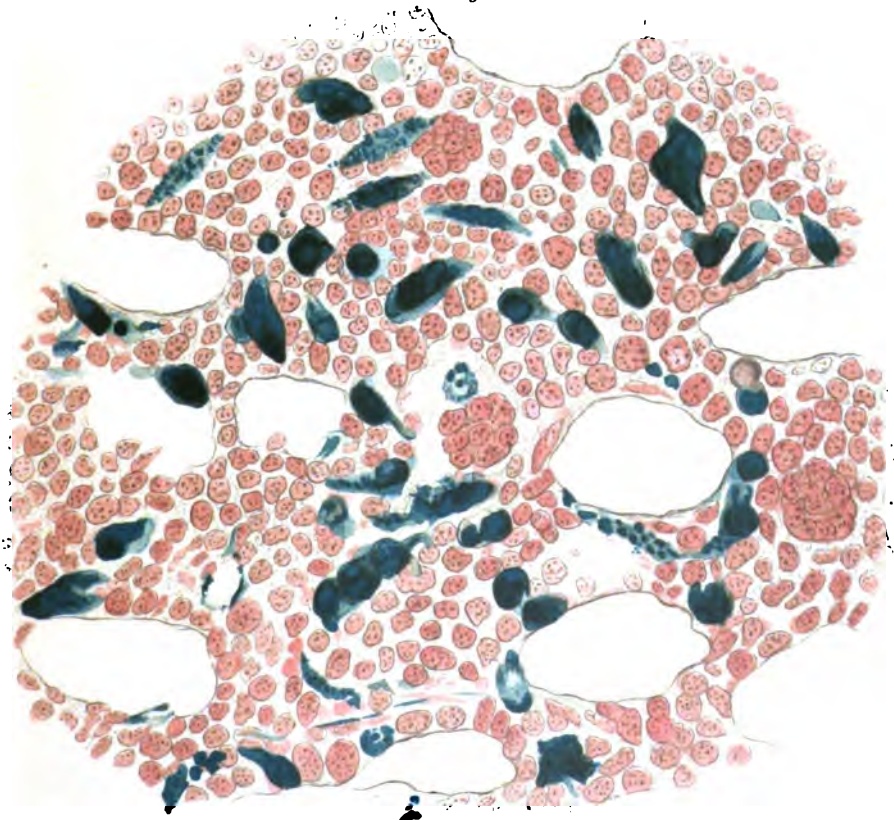
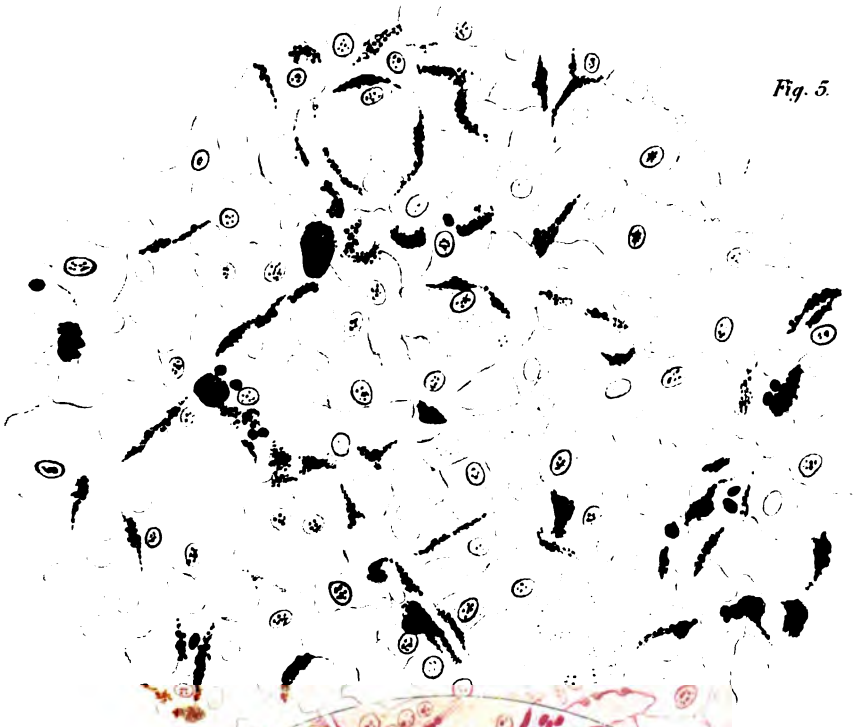
Fig 3.

Dünndarm der Katze.

Fig 4.

Knochenmark des Hundes.

Lith. Inst. v. A. Eckstein

Leber vom Frosch.

Niere vom Hasen.

ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

X.

MIT FÜNF FARBIGEN TAFELN.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1894.

SEINEM LIEBEN COLLEGEN UND FREUNDE,

DEM BISHERIGEN DIRECTOR DES PATHOLOGISCHEN INSTITUTES
ZU DORPAT

HERRN PROFESSOR DR. RICHARD THOMA

ALS EIN ZEICHEN DER ERINNERUNG AN ACHTJÄHRIGE
GEMEINSAME THÄTIGKEIT

DARGEBRACHT

VOM

HERAUSGEBER.

I.

Pharmakologische Studien über die Auswanderung farbloser Blutkörperchen.

Von

Leopold Schumacher aus Kurland.

Bei der mikroskopischen Beobachtung der Erkrankungsvorgänge, welche noch heute die Mehrzahl der Mediciner als „entzündliche" bezeichnet [1]), fällt der Austritt blutkörperlicher Elemente aus der anscheinend unveränderten Blutbahn auf. Es ist daher leicht zu verstehen, warum gerade diese Erscheinung so grosses Interesse zahlreicher Forscher wachgerufen hat, um so mehr als diese Entdeckung von Stricker und Cohnheim die Genese der Eiterzellen unmittelbar der sinnlichen Betrachtung zugänglich machte und so die viel umstrittene Frage nach der Bildungsweise der Entzündungszellen hauptsächlich zu Gunsten der Theorie des vasculären Ursprungs des Eiters entschied. Einer der wichtigsten Beweise für die entgegengesetzte Theorie, die der extravasculären Entstehung der Eiterzellen, die Anhäufung von den Eiterkörperchen durchaus ähnlichen Gebilden an circumscripten Partien gefässlosen Gewebes (Cornea, Knorpel) war bereits durch v. Recklinghausen's [2]) Nachweis der „Wanderzellen", welche normaler Weise das Bindegewebe durchkreuzen, stark geschwächt und wurde nun durch die Entdeckung der Auswanderung farbloser Zellen aus den Blutgefässen bei der Entzündung fast vollkommen seiner Beweiskraft beraubt. Zwar hat die in den letzten 25 Jahren geführte Discussion ergeben, dass die localen Zellen erkrankter Gewebe und Organe bei der Production der Exsudatzellen im Sinne der cellularen Pathologie nicht ganz unbetheiligt sind, sondern

---

[1]) R. Thoma, Ueber die Entzündung. Berliner klinische Wochenschr. 1886, Nr .6 und 7. Th. räth nach einer kritischen Beleuchtung des Entzündungsbegriffes denselben vollständig fallen zu lassen und aus dem terminologischen Lexikon der modernen Medicin zu eliminiren; ihm ist jedoch mehrfach, z. B. von Ziegler (Beiträge 12, 1893, H. 1), sowie von Emanuel Pochmann (Eine Theorie der Entzündung. Wien 1893) widersprochen worden.

[2]) Virchow's Archiv Bd. 28, 1863, p. 157.

aus schlummerartiger Unthätigkeit erwachen können (Stricker, Grawitz); gleichwohl geht man nicht fehl, wenn man wenigstens in erster Linie die Blutgefässe als Quelle der Eiterkörperchen ansieht.

Und nicht bloss die Betheiligung der Gewebszellen beim Ablauf des Entzündungsvorganges, sondern auch sämmtliche übrigen Componenten des Entzündungsprocesses sind Gegenstand lebhafter Controversen gewesen und harren zum grossen Theil trotz so zahlreicher und vortrefflicher Untersuchungen auch heute noch ihrer definitiven Erledigung in Gestalt allgemeinster Anerkennung.

In die Reihe dieser strittigen Punkte gehört der Durchtrittsmechanismus der blutkörperlichen Elemente durch die Gefässwände, insbesondere der farblosen Blutkörper. Um des Umstandes willen, dass dieser Durchtrittsmechanismus sich eine allseitig übereinstimmende Beurtheilung seitens der Autoren immer noch nicht zu sichern vermocht hat, ist nicht nur jede neue Beobachtung über den fraglichen Gegenstand von grosser Bedeutung, sondern auch die Bestätigung einer bereits gemachten wird das Ihrige dazu beitragen, die Richtigkeit dieser oder jener Ansicht zu erhärten. In pharmakologischer Hinsicht war es Prof. Kobert namentlich darum zu thun, eine von Prof. Binz schon vor sehr langer Zeit gefundene, aber seitdem oft bestrittene Thatsache durch mich von Neuem vorurtheilsfrei untersuchen und wenn möglich bestätigen zu lassen.

I. Literarische Uebersicht.

Ich gehe wohl nicht fehl, wenn ich die Vermuthung ausspreche, dass wohl allen, welche sich zu pharmakologischen Zwecken des Entzündungsversuches bedienen wollen, mit einer Zusammenstellung der dabei in Betracht kommenden Arbeiten gedient sein wird, da eine solche bisher leider fehlt.

1. Ueber Emigration resp. Extravasation farbloser Blutkörper.

a) **Physiologisches.** In seiner ersten Publication „Ueber die Entzündung“ beschreibt Cohnheim[1]) den Durchtrittsprocess etwa wie folgt: Der Entzündungsreiz ruft am blossgelegten Froschmesenterium eine mächtige Dilatation der arteriellen und venösen Strombahn hervor, so dass die Blutsäulen, ihrer gewöhnlichen Hindernisse ledig, mit grosser Geschwindigkeit das weite Strombett durcheilen; nach einiger Zeit jedoch, während welcher die Dilatation der Arterien und Venen ihr Maximum erreicht hat, erleidet die Geschwindigkeit des Blutstroms eine Abnahme, weil sich jetzt der verlangsamende Einfluss des erweiterten Strombettes geltend macht, bis bei einem gewissen Grad der Stromverlangsamung farblose Blutkörper in der farblosen Randschicht

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. 40, 1867, p. 1.

des Blutstroms erscheinen. Das langsamer strömende Blut wirft nämlich, physikalischen Gesetzen gehorchend, die Leukocyten als specifisch leichte Körper an die Peripherie des Blutcylinders und diese finden auf diese Weise günstige Bedingungen, der Gefässinnenwand zu adhäriren. Nach kurzer Zeit nimmt das beobachtende Auge dann wahr, wie zuerst an den Venen, dann auch an den Capillaren, niemals dagegen an den Arterien die randständigen Leukocyten einen Fortsatz durch die Gefässwand treiben und unter lebhaften Eigenbewegungen völlig das Gefäss verlassen, um dann weiter in das Gewebe hineinzuwandern. Ausschliesslich aus den Capillaren sieht man auch rothe Blutkörper austreten ohne jedoch an ihnen Bewegungen wahrzunehmen, welche den amöboiden der farblosen gleichzusetzen sind. Was den Durchtrittsmechanismus durch die Gefässwand anlangt, so findet Cohnheim die Annahme, es geschehe das Austreten der weissen Blutzellen durch ihre active Locomotions- und Wanderfähigkeit als durchaus plausibel; hatte doch v. Recklinghausen an den Wanderzellen die Ausgiebigkeit der amöboiden Eigenbewegungen der Leukocyten zur Genüge demonstrirt. Den Durchtritt der rothen Blutkörper durch die Capillarwand lässt Cohnheim durch den innerhalb der Capillaren gesteigerten Blutdruck geschehen, welcher die Körperchen durch die Membran presse und zwar durch Lücken, die von den Leukocyten beim Austritt vergrössert worden seien und dort zu finden sind, wo einige Gefässendothelien zusammenstossen. Durch die gleichen feinen Oeffnungen (Stigmata) erfolge auch die Emigration der farblosen Zellen aus den Venen. Nach dieser ersten Publication von Cohnheim haben einige Forscher die Angaben dreier andern Autoren der Vergessenheit entrissen, welche mit denen Cohnheim's einiges Gemeinsame haben. Waller[1]) hatte an der Frosch- und Krötenzunge das Haftenbleiben der Leukocyten an der Gefässwand bemerkt, ebenso den Durchtritt derselben durch Oeffnungen in der Gefässwand. Eine Erklärung des Durchtritts giebt Waller nicht, schreibt denselben aber jedenfalls keiner Vitalität zu, da er auch nach dem Tode des Versuchsthieres sich vollziehe. Die farblosen Zellen scheiden entweder eine Substanz aus, welche die Wandung an Ort und Stelle zum Schwinden bringt, oder die Auflösung wird durch die katalytische Kraft bewirkt, welche durch Berührung zweier so verschiedener Körper wie Leukocyt und Gefässwand erzeugt werde. In neuerer Zeit hat Horwath[2]) darauf aufmerksam gemacht, dass noch vor Waller Dutrochet 1824 den Durchtritt von Blutkörpern durch die intacte Gefässwand am Schwanz von Krötenkaulquappen beschrieben hat. Endlich hat Weiss[3]) die Verdienste Stricker's um die Auswanderungsfrage ins rechte Licht gesetzt.

Kurz erwähnt sei, dass nicht bloss in der ersten Zeit nach der Wiederentdeckung der Emigration durch Cohnheim, sondern selbst bis in die neuere Zeit hinein es nicht an Geistern gefehlt hat, welche die Existenz einer Auswanderung überhaupt verneinten und als Ausgeburt der Phantasie bezeichnen; ich nenne Balogh[4]), Dönitz (1867),

---

[1]) Philosophical Magazin T. **29**, 1846, p. 271; cit. nach Kosinsky in der Wiener med. Wochenschr. 1868, Nr. 56—57.

[2]) Compt. rend. 1884, Nr. 26.

[3]) Jul. Weiss, Beiträge zur Entzündungslehre. Wien 1893.

[4]) Virchow's Archiv Bd. **45**, 1869, p. 19.

Beale (1867), Feltz (1870), Duval und Strauss (1870 und 1872), (Picot (1872 und 1876), Warthon Jones (1884).

Der Durchtrittsmechanismus der Leukocyten, von Cohnheim in seiner ersten Arbeit über Entzündung als durchaus activer Vorgang bezeichnet, wird von diesem Autor auch in der Arbeit über venöse Stauung [1]) als solcher vertheidigt: „Indem (bei der venösen Stauung) die farblosen Blutkörperchen rings eingepresst und eingezwängt sind zwischen rothen, ist es ihnen absolut unmöglich gemacht, amöboide Bewegungen auszuführen, die doch immer der nothwendige Ausgangspunkt der eigentlichen Auswanderung sein müssen."

Hinsichtlich der entzündlichen Circulationsstörungen weicht Saviotti [2]) darin von Cohnheim ab, dass — wahrscheinlich in Folge der Beeinflussung localer Gefässnerven [3]) durch die entzündungerregenden Stoffe — nach primärer Dilatation der Blutbahn eine Contraction der Arterien einträte, was wegen der verminderten Menge des zuströmenden Blutes in den dilatirten Venen eine Stromverlangsamung und Randstellung der Leukocyten verursache. Hinsichtlich der Auswanderung vertritt Saviotti durchaus die Ansicht der activen Bewegung, da auch Pigmentzellen in die Gefässe einzuwandern vermögen.

Indessen wurde diese vitalistische Auffassung der Auswanderung sehr bald bezüglich ihrer Richtigkeit bezweifelt und durch die mechanische Erklärung ersetzt.

Hering [4]), welcher unabhängig von Cohnheim die Auswanderung beobachtet hat, erörtert die Ursachen und Bedingungen derselben eingehender. Abweichend von der von Cohnheim u. A. acceptirten Donders'schen Erklärung des Zustandekommens der Randstellung, hält Hering letztere für etwas ganz Zufälliges und betrachtet als ausschlaggebend nur die Klebrigkeit der Leukocyten, welche — unterstützt durch feine Fortsätze und durch die rauhe Oberfläche der weissen Blutzellen — eine Anhäufung dieser an der Gefässinnenwand ermöglicht. Der Wand innig anhaftend werden dieselben dann durch den Blutdruck nach aussen gedrängt, filtrirt, gleichwie der Blutdruck auch andere colloide Substanzen, wie z. B. diffus tingirte Leimlösung, durch die physikalischen Poren der Gefässe zu filtriren vermag. Der activen Beweglichkeit schreibt Hering nur eine secundäre Bedeutung für den Emigrationsmechanismus zu, indem durch sie die Filtration der Leukocyten begünstigt oder verzögert werden könne, je nachdem die active Veränderung der Zelle ihre Weichheit und die Cohärenz ihrer Moleküle vermindere oder vermehre.

A. Schklarewsky [5]) geht noch weiter und spricht den activen Formveränderungen der farblosen Körper auch die secundäre Bedeutung bei der Auswanderung ab. Nach ihm ist die Randstellung der farblosen Blutkörper nicht eine durch ihre Klebrigkeit bedingte zufällige Erscheinung im Sinne Hering's, sondern die Folge des ge-

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. **42**, 1868.

[2]) Virchow's Archiv Bd. **50**, 1870, p. 592.

[3]) In der Folgezeit wurde die Existenz localer Gefässnervencentra durch Goltz, Huizinga, Tarchanoff, Putzey's u. A. nachgewiesen.

[4]) Wiener akad. Sitzungsber. Bd. **56**, Abth. II, 1867 und Bd. **57**, Abth. II, 1868.

[5]) A. Schklarewsky, Ueber das Blut und die Suspensionsflüssigkeiten. Pflüger's Archiv Bd. **1**, 1868, p. 603.

ringern specifischen Gewichts der farblosen als der gefärbten Blutkörper, was dieser Autor auf experimentellem Wege direct nachweist. Schklarewsky[1]) lässt die durch Hydrosphären bedingte grössere Dichtigkeit des rothen Axenstroms die farblosen Zellen zur Wand treiben; sind sie daselbst fixirt, so werden sie mit Hülfe capillärer Strömungen, welche ebenfalls durch die Hydrosphären verursacht würden und zwischen ihnen hindurch vom Centrum des Gefässes senkrecht zur Wand hin gerichtet seien, einfach durch die physikalischen Poren durchgepresst, welche auch normaler Weise die Diffusionserscheinungen zwischen Blut und Gewebssäften vermitteln.

Samuel[2]) weicht von den Ansichten Cohnheim's und der übrigen Autoren über die Entzündung principiell ab. Das durch den Entzündungsreiz alterirte Blut erfährt zunächst eine Sonderung zweier seiner Bestandtheile, der rothen und weissen Blutkörper, von denen die erstern in der Axe des Gefässes sich anhäufen, die letztern der Gefässinnenwand, zu Gruppen und Klumpen vereinigt, sich anlagern (Itio in partes), wobei gleichzeitig die Gefässwandungen eine Nutritionsstörung derart erlitten haben, dass sie nunmehr für den Gefässinhalt permeabler geworden sind. Kaliberveränderungen und Congestionshyperämie sind nur secundäre Erscheinungen. Für den Durchtritt der blutkörperlichen Elemente giebt Samuel ausschliesslich die mechanische Erklärung: der Blutdruck presst die Blutkörper — weisse wie rothe — durch die entzündlich alterirte, gelockerte, poröser gewordene Blutbahn.

Einen mehr vermittelnden Standpunkt nehmen A. Heller und F. W. Zahn der Auswanderungsfrage gegenüber ein. Heller[3]) sieht die amöboiden Bewegungen der Leukocyten als unerlässliche Bedingung für die Auswanderung an, lässt aber auch die Hydrosphären der rothen Blutkörper im Sinne Schklarewsky's eine wichtige Rolle spielen, da in Capillaren, wo nur weisse Blutkörper zur Ruhe gekommen sind, keine Auswanderung zu beobachten ist, während diese sich dagegen wohl vollzieht, falls rothe mit zugegen sind.

Zahn[4]) sieht den Blutdruck, die Activität der Leukocyten und die Dilatation der Venen als einander durchaus beigeordnete Factoren der Auswanderung an.

Später erhielt die Samuel-Hering-Schklarewsky'sche Ansicht über den Mechanismus der Emigration eine wichtige Stütze durch die Untersuchungen v. Winiwarter's[5]), der durch Injectionsversuche mit gefärbter Leimlösung nachwies, dass die Gefässe entzündeter Mesenterien viel leichter, reichlicher und unter geringem Druck die Injectionsmasse durchlassen als die gesunder Gekröse.

Gegen die Hering'sche Auffassung der Emigration als rein mechanischen Vorgang hat Cohnheim sich anfangs sehr ablehnend

[1]) Zur Extravasation der weissen Blutkörperchen. Pflüger's Arch. Bd. 1, p. 657.

[2]) Virchow's Archiv Bd. 48, 1868, p. 552 und Bd. 51, 1870, p. 41.

[3]) A. Heller, Untersuchungen über die feineren Vorgänge bei der Entzündung. Erlangen 1869.

[4]) Ueber Entzündung und Eiterung. Arbeiten aus dem Berner patholog. Inst. 1871 und 72 (Würzburg 1873); herausgegeben von Klebs.

[5]) Der Widerstand der Gefässwände im normalen Zustand und während der Entzündung. Wiener acad. Sitzungsber. Bd. 68, Abth. III, 1873.

verhalten und ein Experiment[1]) angeführt, welches die Unrichtigkeit der Hering'schen Erklärung demonstriren sollte: wurden an einer Vene der Froschzunge einige capillare Wurzeln, welche die Vene speisten, abgeschnitten, so ging die Auswanderung aus dem Stammgefäss wenigstens ebenso rasch und reichlicher von Statten wie vorher, obwohl hier Blutdruck und Stromgeschwindigkeit doch abgenommen hatten. In einer spätern Arbeit[2]) jedoch, in welcher Cohnheim eine bestimmte Theorie der Entzündung formulirt, modificirt er seine ursprüngliche Ansicht über die Emigration und Entzündung wesentlich und erklärt jene theilweise geradezu für falsch. Die echte, characteristische, specifisch entzündliche Circulationsstörung besteht bei ihm auch jetzt noch in allmählig sich entwickelnder Dilatation der Blutbahn, welche anfangs mit grosser Strombeschleunigung einhergeht, bald aber von Verlangsamung des Stroms gefolgt wird, die ihrerseits die Randstellung der Leukocyten mit sich bringt. Zur Erklärung dieser Stromverlangsamung trotz bestehender Dilatation der Blutbahn zieht jedoch Cohnheim jetzt die das Wesen des Entzündungsprocesses ausmachende primäre Alteration der Gefässwände heran (Samuel, Winiwarter), welche dem Strom vermehrte Reibungswiderstände entgegenstellt. Diese entzündliche Alteration hat die Capillaren und Venenwand in ihrer Structur derart verändert, dass sie nun wie eine grossporige Filtermembran die Blutkörper leicht hindurchlasse. Weder die Activität der Leukocyten noch ein in den Capillaren gesteigerter Druck an sich seien ohne diese Alteration im Stande, diese Emigration zu bewirken: wartet man an einer mässig gespannten Froschzunge einen mittleren Füllungsgrad der Gefässe ab und kneift mit einer Pincette eine Stelle des Zungenrandes, so stellt sich in kürzester Frist eine mit heftiger Strombeschleunigung einhergehende Gefässdilatation in der Nachbarschaft ein; diese wird bald rückgängig, und zwar zuerst an den Arterien; wenn die Contraction der letzteren einen gewissen Grad erreicht hat, verlangsamt sich der Strom auch in den noch erweiterten Venen, und eine dichte Randstellung der Leukocyten ist die Folge. Allein trotzdem dringt nicht ein einziges Körperchen nach aussen, obgleich alle für die Emigration günstigen Bedingungen zugegen sind mit Ausnahme freilich der entzündlichen Gefässalteration. Der Austritt der Leukocyten ist nach dieser zweiten Cohnheim'schen Ansicht also nicht das Resultat activer Vorgänge in den farblosen Zellen, sondern lediglich wie der der rothen ein rein mechanischer Filtrationsprocess und zwar verursacht durch den herabgesetzten Druck des Blutes auf die alterirte, in ihrer Gesammtheit poröser gewordene Gefässwand. Die Annahme besonderer, die Emigration ermöglichender Stigmata lässt Cohnheim vollkommen fallen. Gegen die active Auswanderung führt Cohnheim[3]) dann an, dass beim Abklemmen der Arterie und dadurch veranlassten Absinken des Blutdrucks die Extravasation — wie er nunmehr den Austritt der Leukocyten nennt — aus der zu-

[1]) Virchow's Archiv Bd. 45, 1869, p. 348.
[2]) J. Cohnheim, Neuere Untersuchungen über die Entzündung. Berlin 1873.
[3]) Vorlesungen über allgemeine Pathologie (Berlin 1877), p. 238 und II. Aufl. 1882, p. 280.

gehörigen Vene aufhöre. Der in der Vene gänzlich mangelnde Druck hemme die Filtration und mit dieser auch die Extravasation.

Diesem Experiment hält v. Recklinghausen[1]) jedoch den Einwand entgegen, dass beim Abklemmen der zuführenden Arterie die Blutbewegung in dem betreffenden Gewebsbezirk stocke, und dass damit jede Randstellung der Leukocyten völlig aufhöre, — Verhältnisse, die später durch Appert[2]) experimentell demonstrirt worden sind: starke Compression der Zungenarterie der R. temporaria hatte beträchtliche Verengung aller Gefässe zufolge, verbunden mit hochgradiger Stromverlangsamung, Verbreiterung des Stroms der rothen Blutkörper bis an die Gefässwand, in den Venen mit völliger Aufhebung der Randstellung farbloser Blutkörper und vollkommener Unterbrechung der Auswanderung.

Binz[3]) wendet sich gegen Cohnheim mit einem Gegenexperiment: bei Compression einer Vene erfolgt aus ihr keine Auswanderung; weder aus ihrem centralen Abschnitt, wo der Druck fast gleich Null, noch auch aus dem peripheren, wo Stromverlangsamung, Blutdruck und Alteration der Gefässwand, also die drei Hauptfactoren des Auswanderungsprocesses nach Cohnheim, zugegen sind, und man demgemäss die reichlichste Auswanderung erwarten müsste. Gegen diesen Versuch erhebt Pekelharing[4]) folgenden Einwand: durch den Verschluss der Vene häufen sich die rothen Blutkörper in dem peripheren Abschnitt des Gefässes so dicht an, dass sie die Filtration hemmen, indem die Flüssigkeit durch die dichtgedrängte Schaar der rothen Blutzellen hindurch müsse; höre nun die Filtration auf, so müsse auch die Extravasation als Filtrationsphänomen nothwendig unterbrochen werden.

Binz[5]) betrachtet auf Grund einschlägiger weiterer Beobachtungen den Sauerstoff als ein zur Auslösung der amöboiden Bewegungen der Leukocyten unbedingt nöthiges Moment und folgert aus diesem Umstand einen weiteren Beweis dafür, dass die Auswanderung kein mechanischer, sondern ein rein vitaler Vorgang ist. Das Ausbleiben der Auswanderung aus nur mit farblosen Zellen gefüllten Capillaren, welches auch von Waller, Heller und Zahn beobachtet worden war, wird von Binz durch den Mangel an Sauerstoff erklärt, welcher im Plasma in zu geringer Menge vorhanden sei, als dass er den Impuls für die amöboiden Bewegungen der Leukocyten abgeben könne. Dieser Impuls sei vielmehr an die Gegenwart der reich mit O^2 beladenen rothen Blutkörper geknüpft. Denselben O^2-Mangel macht Binz neben der Kohlensäureanhäufung verantwortlich für das erwähnte Sistiren der Emigration aus dem peripheren Abschnitt der abgeklemmten Vene. Der Sauerstoff spielt jedoch nach Binz noch insofern eine andere

---

[1]) Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung (Stuttgart 1883), p. 225.

[2]) Einfluss des Chinins auf die Auswanderung der weissen Blutkörper bei der Entzündung. Virchow's Archiv Bd. 71, 1877, p. 364.

[3]) Virchow's Archiv Bd. 73, 1878, p. 182.

[4]) Ueber die Diapedese farbloser Blutkörper bei der Entzündung. Virchow's Archiv Bd. 104, 1886, p. 242.

[5]) Der Antheil des Sauerstoffs an der Eiterbildung. Virchow's Archiv Bd. 73, p. 181.

Rolle, als die Leukocyten denselben aus dem inerten Zustand O^2 in den activen überführen. Der für gewöhnlich fortwährend zuströmende O^2 wird von den Leukocyten, vielleicht unter Formation einer „ätzenden Säure“, activ gemacht und da, wo die innige Anlagerung der weissen Blutkörperchen den Schutz der Wandung durch das alkalische Blut vereitelt, wird die Wandung von ihm selbst alterirt, und dort tritt auch der Leukocyt durch, getrieben vom Sauerstoff, welcher ihn zu immer neuen Bewegungen anspornt. Seine Annahme glaubt Binz[1]) noch durch den Nachweis Hofmeister's gestützt, dass das im Eiter enthaltene Pepton an die Gegenwart der geformten Elemente gebunden sei.

In der Auffassung des Sauerstoffes als eines den Auswanderungsprocess beeinflussenden Momentes wird Binz wiederum von Pekelharing (l. c.) widersprochen: theils sehe man die Wanderzellen im Gewebe lebhafte Eigenbewegungen ausführen, wo sie doch viel weiter von den O-Trägern entfernt seien als in den Gefässen unter den erwähnten Umständen; theils könne man in frisch entnommener Lymphe, welche vor Zutritt atmosphärischen Sauerstoffs gesichert sei, noch stundenlang die Lymphkörperchen amöboide Formveränderungen machen sehen. Eine gleiche Beobachtung hat auch Disselhorst[2]) gemacht: die Leukocyten der Froschlymphe, unter einem mit Vaselin umsäumten Deckglas blieben vier Tage lang völlig lebensfähig. Das Phänomen, wo an einer dicht mit farblosen Zellen gefüllten Capillare keine Emigration sichtbar sei, erklärt Pekelharing nicht aus dem Ausbleiben der amöboiden Bewegungen, da er solche an ihnen gesehen hat, sondern aus dem Umstand, dass sie nicht fest genug gegen die Wand gedrückt würden. Leber[3]) lässt den Sauerstoff nicht direct die Formveränderungen der Leukocyten auslösen, sondern glaubt, derselbe sei nur zur Erhaltung ihrer Erregbarkeit nothwendig.

Von fundamentalster Bedeutung für die Theorie der Auswanderung und der Entzündung überhaupt sind einige Arbeiten von Thoma. Dieser Autor[4]) weist zunächst nach, dass die emigrirten Leukocyten nicht unregelmässig das Gewebe durchkreuzen, sondern unter lebhaften Eigenbewegungen immer ganz bestimmte Bahnen im Gewebe verfolgen, in Zickzacklinien annähernd senkrecht zum Verlauf des verlassenen Gefässes oder in convergirenden Bogenlinien auf einen Punkt eines Lymphgefässes zu wandern, und einer nach dem andern durch die Stigmata hineintreten, um dann sofort plötzlich kuglig, stark glänzend und bewegungslos zu werden. Die auffallende Regelmässigkeit der Bahn, welche von den amöboiden Bewegungen allein nicht abgeleitet werden kann, weil ja auf dem Objectträger die Leukocyten ganz unregelmässige Weglinien durchlaufen, ist, wie Thoma ausführlich darthut, abhängig 1. von den activen Formveränderungen der

---

[1]) Ueber das Verhalten der Auswanderung farbloser Zellen zum Jodoform. Virchow's Archiv Bd. 89, 1882.

[2]) R. Disselhorst, Studien über Emigration. Dissertation. Halle 1887 und Virchow's Archiv Bd. 113, 1888, p. 95.

[3]) Th. Leber, Ueber die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Leipzig 1891.

[4]) R. Thoma, Die Ueberwanderung farbloser Blutkörper von dem Blut- in das Lymphgefässsystem. Heidelberg 1873.

farblosen Zellen, 2. von der verschiedenen Concentration und chemischen Zusammensetzung der Parenchymströme benachbarter Gewebspartien, welche nicht bloss einen Einfluss auf den molekularen Vorgang der amöboiden Bewegungen als solchen, sondern auch auf die Richtung der Ortsveränderungen haben, und endlich 3. von der mechanischen Kraft dieser Parenchymströme selbst, welche die Wanderzellen durch die Gewebsspalten — daher in Zickzacklinien — treibt.

Wie sehr die verschiedenen Concentrationsgrade der Gewebsflüssigkeit die activen Bewegungen der Leukocyten beherrschen, weist Thoma [1]) dann später in seiner Arbeit: „Untersuchungen über den Einfluss der Concentration des Blutes und der Gewebssäfte auf die Form- und Ortsveränderungen farbloser Blutkörper“ direct nach. Durch diesen Nachweis hat Thoma gezeigt, wie nothwendig die vitalen Vorgänge im Innern des Zellprotoplasma der farblosen Blutkörper bei der Auswanderung sind. In solchen Blutstropfen von Kalt- und Warmblütern, in denen durch Wasserverdunstung das Plasma concentrirt wurde, nahm die Anzahl der amöboiden Zellen ab, die der bewegungslosen zu, und umgekehrt bei Wasserzufuhr zum Blutstropfen. Bei Fröschen, denen das Blut durch Infusion von Aq. dest. in die V. abdominalis wasserreicher gemacht worden war, zeigten die den Gefässinnenwänden anhaftenden Leukocyten viel lebhaftere Bewegungen als sonst, und selbst im kreisenden Blut zeigten sie Fortsätze, was sonst nicht vorkommt, da die activen Formveränderungen unter gewöhnlichen Umständen erst durch Berührung mit festen Gegenständen ausgelöst werden. Wurden dagegen die Thiere durch Verdunstung oder Injection von 3%iger Kochsalzlösung wasserärmer resp. zahlreicher, so konnten keine amöboiden Bewegungen an den farblosen Zellen wahrgenommen werden, auch wenn sie die Gefässwand berührten.

Der Einfluss des Salzgehaltes auf die Leukocyten zeigte sich auch ganz deutlich direct beim Auswanderungsversuch. Continuirliche Irrigation der verletzten Froschzunge mit 1,5%iger Kochsalzlösung ergab eine vollkommene Behinderung der Emigration: wo sie bereits im Gange war, wurde sie unterbrochen, indem die emigrirten Zellen rund und regungslos wurden, die emigrirenden ihre activen Formveränderungen auch verloren und daher eingezwängt fixirt blieben; wo die Auswanderung noch nicht eingetreten war, unterblieb sie ganz und gar. Hingegen verlief der Process unter Spülung mit 0,5%iger Lösung sehr energisch, indem die Leukocyten die lebhaftesten Bewegungen erkennen liessen.

Da sich im ersten Fall gewisse Circulationsstörungen beobachten liessen, so isolirte Thoma diese durch Irrigation der unverletzten Froschzunge mit Kochsalzlösungen verschiedener Concentration: 6,0—2,5%ige Lösung bewirkte Erweiterung der Gefässe und Stromverlangsamung bis zur Stase durch Eindickung des Blutes in Folge der Wasserentziehung durch die starke Concentration der Salzlösung; 2,0—1,5%ige Lösung hatte Gefässerweiterung und Strombeschleunigung und daher Verhinderung ausgiebiger Randstellung von Leukocyten zur Folge, 1,0—0,25%ige Kochsalzlösung erwies sich in dieser Hinsicht als ganz indifferent.

Die Emigrationsbehinderung durch Irrigation der Zunge mit

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. 62, 1875, p. 1.

1,5%iger Kochsalzlösung ist mithin das Product zweier Factoren: 1. der Strombeschleunigung durch Erweiterung der Gefässbahn und der in Folge dessen verzögerten Randstellung der Leukocyten, und 2. der Aenderung des molekularen Zustandes des Leukocytenprotoplasma, in Folge dessen die amöboiden Eigenbewegungen und die Anhaftungsfähigkeit an der Intima verloren gehen.

Ueber die Natur und Eigenschaften der Flüssigkeitsströme aus den Blutgefässen ins Gewebe, welche Thoma zur Erklärung der regelmässigen Bahnen emigrirter Leukocyten heranzieht, erhalten wir durch Arnold[1]) die befriedigendste Aufklärung: bei der vorwiegend von der Auswanderung weisser Blutkörper gefolgten Circulationsstörung bestehen zur Gefässwand gerichtete Ströme, welche durch die Stigmata resp. Stomata der Kittleisten, also auf demselben Wege die Gefässwand verlassen und ins Gewebe eindringen wie die weissen Blutkörper (Arnold, Thoma u. A.). Selbst neben einem in der Auswanderung begriffenen Körperchen geht durch dasselbe Stigma ein Flüssigkeitsstrom vorbei, welcher zur Folge hat, dass andere Leukocyten sich dicht an das betreffende Körperchen anlegen, dass ferner neben ihm Leim, Gummi und Zinnoberkörnchen durch dasselbe Stigma hindurchgehen. Alle diese Substanzen einschliesslich der Blutkörper werden dann durch eben diese Ströme in einer zur Strömung des Gefässes senkrechten Richtung ins Gewebe weitergeführt. Die Activität der Leukocyten beim Emigrationsprocess unterschätzt jedoch auch Arnold nicht, ebenso wie er dem Blutdruck und der Stromgeschwindigkeit den gebührenden Antheil an demselben zuspricht.

Später hat dann Thoma[2]) den gesammten Emigrationsprocess einem eingehenden Studium unterworfen und zwar an verschiedenen Warmblütern, indem er auf alle Bedingungen und Umstände besonderes Augenmerk richtete, welche man als für die Auswanderung von Einfluss betrachten kann. Indem er den Einfluss jeder einzelnen dieser Versuchsbedingungen auf den Emigrationsprocess abgrenzte, hat Thoma erst eine eigentliche Theorie der Auswanderung der Leukocyten geschaffen, und dabei im Gegensatz zu Hering, Schklarewsky und Cohnheim die Lebenseigenschaften der Leukocyten als unbedingt für den Auswanderungsvorgang nothwendig bewiesen. Von den Einzelheiten dieser Arbeit sei noch Folgendes erwähnt. Zunächst wurde, da die Versuchsthiere durch Curare bewegungslos gemacht und künstlich respirirt werden mussten, der Einfluss dieses Giftes und der künstlichen Athembewegungen auf den Emigrationsprocess festgestellt. Es ergab sich, dass kleine, zur völligen Lähmung eben erst nöthige minimale Curaredosen ohne Einfluss auf Blutdruck und Pulsfrequenz sind, dass mittlere, 3—5mal so grosse Dosen durch geringe Vermehrung der Stromgeschwindigkeit die Randstellung und Auswanderung etwas verhinderten, dass endlich grosse Dosen, welche die minimale um das 5—10fache übersteigen, durch heftige Blutstromverlangsamung Randstellung und Auswanderung unmöglich machten. Die

---

[1]) J. Arnold, Ueber das Verhalten der Wandungen der Blutgefässe bei der Emigration weisser Blutkörper. Virchow's Archiv Bd. 62, 1875, p. 500.

[2]) Ueber entzündliche Störungen des Capillarkreislaufs bei Warmblütern. Mit Abbildungen. Virchow's Archiv Bd. 74, 1878.

künstliche Respiration hatte folgende Einflüsse: Bei allzuhäufiger und ausgiebiger Respiration erscheint — ceteris paribus — die Randstellung und Emigration der Leukocyten rascher einzutreten als bei gewöhnlicher Athemgrösse und Frequenz. Mangelhafte, zur Ueberladung des Blutes mit Kohlensäure führende künstliche Respiration hatte hochgradige Verlangsamung des Blutstroms zur Folge mit Unterbrechung der Randstellung und Auswanderung. Bezüglich der Temperatur der vorgelagerten Darmschlinge sowie der Körpertemperatur des Versuchsthiers ergab sich ein wichtiger Einfluss auf den Verlauf der Circulationsstörung. Es wurde zunächst constatirt, dass eine Temperatur des Mesenteriums von 35° C. für Randstellung und Auswanderung der Leukocyten am günstigsten sei. Bei einer Temperatur des Mesenteriums, welche höher war als die in ano, erfolgte ceteris paribus eine starke Strombeschleunigung, welche Randstellung und Auswanderung aufhob resp. nicht zu Stande kommen liess. War dagegen die Temperatur des Mesenterium niedriger als die anale, so war ceteris paribus die Stromgeschwindigkeit geringer, die Randstellung und Emigration aber reichlich. Der Salzgehalt der Irrigationsflüssigkeit: Irrigation des Mesenterium mit 3 %iger Kochsalzlösung bewirkte in kurzer Zeit auch hier, wie s. Z. an der Froschzunge nachgewiesen, eine starke, bis zur Stase gehende Stromverlangsamung; die emigrirten Leukocyten wurden rund und bewegungslos. Die Ursache der Stromverlangsamung liegt auch hier in einer Wasserentziehung aus dem Blutplasma und wahrscheinlich auch in einer Aenderung der physikalischen Eigenschaften der Blutkörper, welche die innere Reibung des strömenden Blutes vermehrt. Irrigation mit 2,0—1,5 %iger Lösung hatte starke Beschleunigung des Blutstroms zur Folge, welche die Anhaftungsfähigkeit der Leukocyten und ihre Randstellung aufhob und dadurch die Emigration unterbrach. Die emigrirten Zellen wurden auch hierbei rund und ohne Bewegung. Bespülung des Mesenterium mit 0,75—0,5 %iger Lösung hatte neben mässiger Stromverlangsamung reichliche Randstellung und Emigration im Gefolge, wobei die Leukocyten lebhafte Form- und Ortsveränderungen zeigten. Reines Wasser endlich entzog dem Blut das Hämoglobin, so dass der anfangs mit vergrösserter Geschwindigkeit hinfliessende Gefässinhalt in kurzer Zeit farblos erschien und bald in Folge vermehrter Durchlässigkeit der Gefässwand ganz in Stillstand gerieth. — Es sind somit für die Emigrationsbehinderung durch concentrirtere, d. h. 3,0—1,5 %ige Kochsalzlösung am Mesenterium warmblütiger Thiere dieselben zwei Momente verantwortlich zu machen wie für die an der Froschzunge von Kaltblütern: starke Beschleunigung des Stroms oder starke Verlangsamung und Lähmung der farblosen Blutkörper. Der Einfluss der Stromgeschwindigkeit auf die Randstellung und Emigration ist aus den angeführten Beobachtungen sehr deutlich zu ersehen: es ergiebt sich, dass ceteris paribus die Beschleunigung des Blutstroms, wenn sie zu stark ist, der Randstellung und mithin der Emigration ebenso ungünstig ist wie die zu starke Verlangsamung der Circulation.

Als weitere Bedingung für das Zustandekommen der eigentlichen Randstellung kommen nach Thoma noch in Betracht „die sich vorzugsweise im amöboiden Zustande manifestirende Adhäsion des

Protoplasma an die Gefässwand und die histologischen und molekularen Verhältnisse der letztern. Wie wichtig und nothwendig erstere ist, zeigt die p. 281 und 282 geschilderte Erscheinung, wo in einigen Versuchen die Beschleunigung des Blutstroms fehlte, obwohl die 1,5 %ige Kochsalzlösung ihre Wirkung auf die farblosen Blutkörper und Wanderzellen nicht versagte: im Randstrom der Venen drängten sich die farblosen Zellen in grosser Zahl, hafteten jedoch nicht länger als nur für einige Augenblicke; die Auswanderung fehlte ganz. Wahrscheinlich beeinflusst auch die Beschaffenheit der Gefässwände, d. h. die Vermehrung der Durchlässigkeit, die Randstellung der Leukocyten indirect, indem, in Folge der vermehrten Durchlässigkeit der Gefässe für die Blutflüssigkeit, die innere Reibung des strömenden Blutes vermehrt und so eine Stromverlangsamung erzeugt wird. Dazu stimmt, dass in neuester Zeit Charrin und Gamaleia [1]) nachgewiesen haben, dass durch intravenöse Injection von 5—10 %igen Salzlösungen u. A. Kaninchen gegen die Entzündung des Ohrs durch Crotonöl auf gewisse Zeit immun gemacht werden können.

Schliesslich hat Thoma [2]) seine Stellung zur Entzündungsfrage dahin präcisirt, dass man streng zwischen der Exsudation der flüssigen Blutbestandtheile und der Auswanderung der weissen Blutzellen bei der sogenannten Entzündung zu unterscheiden hat. Für die letztere sei die Annahme einer primären Alteration der Gefässwände als Ursache überflüssig. Die Randstellung der Leukocyten ist zunächst die Folge einer Stromverlangsamung, unabhängig sowohl von der Beschaffenheit der Gefässwände als auch der Klebrigkeit der Leukocyten. Ihr Haftenbleiben, bedingt durch ihre Adhäsion an der Gefässinnenhaut, ist eine Function des molekularen Zustandes des Protoplasma und ihrer vitalen Eigenschaften und als solche abhängig von der Concentration der Blutflüssigkeit, dem Salzgehalt, dem Sauerstoff und der Temperatur. Sind die Leukocyten der Gefässinnenwand adhärent geworden, so dringen sie ebenfalls vermöge ihrer Adhäsionskraft in die feinen Zwischenräume zwischen den die Gefässe auskleidenden Endothelien in die Gefässwand ein und durch sie hindurch unter Entwicklung lebhafter amöboider Eigenbewegungen, welche durch die Adhäsion an feste Körper und Gewebstheile in hohem Grade begünstigt werden. Es kommt noch der in die Gewebe hinauswirkende Blutdruck hinzu, ferner die Ungleichheit des Wassergehalts an verschiedenen Stellen der Gewebe; namentlich letzterer Umstand ist es, welcher die Leukocyten veranlasst aus relativ wasserärmern in relativ wasserreichere Gewebsabschnitte zu wandern, weil die amöboide Bewegung und die Adhäsionserscheinungen an den wasserreicheren Stellen stärker wirksam sind.

Nach diesen Untersuchungen von Thoma kann es keinem Zweifel mehr unterliegen, dass die vitalen Eigenschaften der farblosen Blutkörper für ihre Auswanderung unentbehrlich sind. Es haben die Untersuchungen aber gleichzeitig gelehrt, dass die Leukocyten bei der Emigration keineswegs „aus innern Bestimmungsgründen“ activ in Thätigkeit treten.

---

[1]) Centralblatt für Physiologie, herausgegeben von Exner und Gad. Bd. 4, 1891, p. 575.

[2]) Berliner klinische Wochenschrift 1886, Nr. 6 und 7.

Die Activität der Leukocyten als unbedingt nöthige Bedingung der Emigration wird auch von Lavdowsky[1]) betont, welcher an Axolotl, Triton, Frosch, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte und Hund bei sehr starker Vergrösserung die eingehendsten Untersuchungen anstellte und zahlreiche Abbildungen lieferte. Er berücksichtigte nebenbei auch die Frage der Karyokinese der Leukocyten, welche uns hier fern liegt.

Metschnikoff[2]) hat eine Beobachtung gemacht, welche die Activität der farblosen Blutkörper bei der Auswanderung aufs Beste demonstrirt. Er beobachtete nämlich, dass auch aus Capillaren, deren Blutsäulen in vollkommene Stase gerathen waren, eine Auswanderung farbloser Zellen stattfand.

Die Forschungen über die Wirkungsweise chemotactischer Substanzen haben dann in jüngster Zeit neue Gesichtspunkte eröffnet, von denen aus die Auswanderung betrachtet fast nur als vitaler Process erscheint.

Nach Leber[3]), dem wir ein bibeldickes ungemein wichtiges Buch[4]) über die Entzündung verdanken, verbreitet jeder Körper, welcher im Stande ist im thierischen Gewebe eine Entzündung hervorzurufen, vom Ort der Einwirkung aus nach allen Richtungen einen chemischen Stoff (phlogogenetische Substanz), welcher durch Diffusion zu den nächsten Blutgefässen gelangt, an ihnen eine primäre Alteration im Sinne Cohnheim's und eine vermehrte Durchlässigkeit für den Gefässinhalt hervorruft und die für die Auswanderung günstigen Stromverhältnisse schafft. Der Durchtritt der Leukocyten kommt durch die activen Form- und Ortsveränderungen der farblosen Zellen zu Stande, welche die phlogogenetische Substanz in ihnen anregt. Die emigrirten Zellen wandern nun, beeinflusst von den Concentrationsdifferenzen des sie anlockenden chemotactischen Stoffes auf den Ort seines Concentrationsmaximum zu, ohne ihn jedoch in den meisten Fällen zu erreichen, da sie in gewisser Entfernung der Einwirkung der allzu starken Concentration des Lockstoffes unterliegen, gelähmt werden und dem Zerfall anheimfallen. Einen Beweis für die von den entzündungerregenden Stoffen auf die Leukocyten ausgeübte Attractionswirkung sieht Leber darin, dass in feine Röhrchen, welche eine geringe Menge phlogogenetischer Substanzen enthalten und in die vordere Augenkammer von Warmblütern eingebracht werden, eine Einwanderung von Leukocyten erfolgt, während sonst am Auge nichts von Eiter zu bemerken ist.

Massart und Bordet[5]), welche ebenfalls mit eingeführten feinen

---

[1]) Mikroskopische Untersuchungen einiger Lebensvorgänge des Blutes. Virchow's Archiv Bd. **96**, 1884, p. 60 mit 4 Tafeln, und Bd. **97**, 1884, p. 177 mit 2 Tafeln.

[2]) Eine neue Entzündungstheorie. Allgem. Wiener med. Zeitung 1884, Nr. 27 und 29.

[3]) Fortschritte der Medicin. Bd. 4, 1888.

[4]) Siehe das Citat auf p. 8. dieses Bändchens.

[5]) Schmidt's Jahrbücher Bd. **229**, 1891, S. 281 und Centralblatt für Physiologie von Gad und Exner. Bd. 4, 1890. Das Original lautet: Jean Massart et Charles Bordet, recherches sur l'irritabilité des leucocytes et sur l'intervention de cette irritabilité dans la nutrition des cellules et dans l'inflammation. Journ. de Bruxelles T. **90**, 1890, mars.

Glasröhren experimentirten, führen den Austritt der farblosen Blutkörper auf ihre tactile Reizbarkeit zurück. Die Leukocyten haben das Bestreben, einem sie berührenden festen Körper möglichst viel Berührungspunkte darzubieten. Sie breiten sich daher an der Gefässinnenhaut aus, senken, an ein Stoma gelangt, in denselben einen Fortsatz und vergrössern auch so wieder die Berührungsfläche. Das gänzliche Durchtreten erfolgt nach demselben Princip, dessen Wesen mit dem des Thoma'schen übereinstimmt. Die Versuche von Hans Buchner[1]), welche hauptsächlich chemisches Interesse haben, übergehe ich hier.

b) **Pharmakologisches.** Man hat sowohl gleich nach der ersten Cohnheim'schen Publication als namentlich nach derjenigen, in welcher er die active Emigration fallen liess, von pharmakologischer Seite her nach Stoffen gesucht, welche die Leukocyten der Fähigkeit zu activen Bewegungen und Wanderung berauben und die Emigration zu verhindern vermöchten, um auf diesem Wege zu beweisen, dass die Auswanderung ausschliesslich auf den activen Form- und Ortsveränderungen der Leukocyten beruhe. Die folgenden Blätter werden zeigen, ob die Bemühungen in besagter Beziehung von Erfolg gekrönt waren, und wie die pharmakologischen Ergebnisse für den Auswanderungsmechanismus verwerthet worden sind.

Chinin. Nachdem Binz[2]) constatirt hatte, dass eine diluirte Lösung von Chininum muriaticum im Stande ist, Infusorien, Amöben und farblose Blutkörper an ihrer selbständigen Beweglichkeit zu hindern, prüfte sein Schüler C. Scharrenbroich[3]) das Verhalten der letztern bei der Entzündung unter dem Einfluss der Chininwirkung. Zunächst wurde in destillirtem Wasser oder in Blutserum gelöstes Chininum mur. frischem Säugethierblut zugesetzt; dabei erwies sich, dass ein Theil der Leukocyten auffallend schwarzkörnig wurde, ein anderer Theil zwar hell blieb, dass aber keine farblose Blutzelle auch nur eine Spur amöboider Bewegung wahrnehmen liess, und dass die Bewegung auch ausblieb, wenn die Temperatur des untersuchten Bluttropfens abwechselnd auf 40° C. erhöht und wieder erniedrigt wurde. Diese hindernde Einwirkung auf die Protoplasmabewegungen war noch bei einem Verhältniss von 1 Th. Chininsalz zu 4000 Th. Blut deutlich. Nicht anders verhielten sich auch die Leukocyten des Froschblutes dem Chinin gegenüber, jedoch nur bis zu einem Verhältniss von 1 : 3000, wobei nicht alle Zellen bewegungslos wurden; eine noch dünnere Lösung beeinflusste sie fast gar nicht. War somit die lähmende Einwirkung des Chinins auf die Froschblutleukocyten erwiesen, so musste die Emigration, wenn sie auf vitalen Eigenschaften der farblosen Zellen beruht und kein mechanischer Process ist, am Froschmesenterium durch subcutane Chinininjectionen gehemmt werden. In der That zeigte es sich, dass bei Einspritzungen von Chininsalzlösung unter die Haut von Fröschen (in maximaler Dosis von 1 : 3620 des Körpergewichts) der Auswanderungsprocess am entzündeten Mesenterium nicht eintrat, dass

[1]) H. Buchner, Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berl. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 47.

[2]) Ueber die Einwirkung des Chinins auf die Protoplasmabewegungen. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 2, 1867.

[3]) Ueber das Chinin als Antiphlogisticum. Dissertation. Bonn 1867.

ferner eine in vollem Gang befindliche Auswanderung unterbrochen wurde resp. stark verzögert werden konnte. Auch vermochte Scharrenbroich durch Bepinseln des Mesenterium mit einer Chininlösung (1 Chinin. mur. : 500 Serum) die Emigration zu unterbrechen. Neben der Aufhebung der Eigenbewegungen war auch eine entschiedene Abnahme der Leukocyten an Zahl zu constatiren. Scharrenbroich giebt auch ausdrücklich an, dass Chinin die Circulation verlangsame, lässt aber diesen Umstand keine wesentliche Rolle bei der Emigrationsbehinderung spielen. Später hat auch Binz [1]) diese Angabe bestätigt, indem auch er eine Dosis, welche den 3620sten Theil des Körpergewichtes des Frosches ausmacht, als die maximale bezeichnet, welche ohne erhebliche der Emigration ungünstige Circulationsstörungen vom Versuchsthier vertragen werde.

Diese Angaben von Binz und Scharrenbroich wurden bald von vielen anderen Seiten bestätigt und vervollständigt.

Martin [2]), der die Scharrenbroich'schen Angaben einer Nachprüfung unterwarf, suchte seinen Beobachtungen dadurch grössere Ueberzeugungskraft zu verleihen, dass er unter völlig gleichen Bedingungen jedem Chininversuch gleichzeitig einen gewöhnlichen Entzündungsversuch zur Seite stellte. Das Ergebniss stimmte mit dem von Binz und Scharrenbroich überein. Zu einer Zeit, wo in den gewöhnlichen Versuchen das Mesenterium dicht von Leukocyten durchsetzt war, war das Gekröse des chinisirten Frosches klar und von nur sehr spärlichen farblosen Zellen bevölkert. Auch locale Application des Chinins beschränkte die Auswanderung augenfällig. An parenchymatösen Organen (Leber) blieb die Entzündung ganz aus, wenn die Frösche allmählig das Chinin subcutan erhielten, und es differirten solche Lebern, welche tagelang den Fröschen aus der Bauchhöhle heraushgehangen hatten, fast in nichts von normalen, sowohl was Farbe als Grösse anlangt, und auch mikroskopisch fanden sich keine sehr ausgesprochenen Unterschiede. — Durch Zählversuche der Leukocyten im Blut von jungen Hunden, welche Chinin injicirt bekommen hatten, überzeugte sich auch Martin von der Richtigkeit der zweiten Angabe von Scharrenbroich, und endlich constatirt auch er in seinen Auswanderungsversuchen die durch Chinin bewirkte Circulationsverlangsamung, indem er ein neues Beobachtungsresultat hinzufügt, nämlich die Verhinderung der entzündlichen Gefässerweiterung durch das Chinin. Diese drei Wirkungen, Lähmung der activen Form- und Ortsveränderungen der Leukocyten, Verminderung ihrer Anzahl in Blut und die Hemmung der entzündlichen Gefässerweiterung sind es, welche dem Chinin mit Recht die Bezeichnung eines typischen Antiphlogisticum verleihen.

Es folgten bald noch andere Arbeiten auf diesem Gebiet, meist aber mit wechselnden Ergebnissen.

Kerner [3]) fand, dass das Chininum mur. (1 : 4000 Blut) die Leukocyten vollkommen bewegungsunfähig macht und bei subcutaner

---

[1]) Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin 1868.

[2]) Chinin als Antiphlogisticum. Dissertation. Giessen 1868.

[3]) Pflüger's Archiv Bd. 3, 1870, p. 93; Bd. 5, 1872, p. 27 und Bd. 7, 1873, p. 122.

Injection die Auswanderung verhindert, indem die farblosen Zellen keine activen Formveränderungen mehr erkennen lassen. Auch locale Anwendung des Chinins hemmte die Emigration, aber hauptsächlich durch Einwirkung auf die Aussentheile der Wandungen der Gefässe. So wie Chininum muriaticum wirkt auch das Chininum amorphum muriaticum, nur stärker als jenes, weil es leichter resorbirt wird.

Auch Zahn[1]) schliesst sich bezüglich der Chininwirkung auf die farblosen Zellen Binz an. Zahn beschreibt auch die nach Chinin eintretenden Circulationsstörungen etwas genauer: die Stromgeschwindigkeit des Blutes verringert sich um so mehr, je stärker die Resorption wird. Indem die Herzthätigkeit mehr und mehr abnimmt, entsteht eine Dilatation der Venen, wobei auch die Arterien manchmal an Weite zunehmen, jedoch nicht so wie die Venen; grosse Dosen (0,025 Chinin. mur.) vermögen schon völligen Stillstand der Circulation zu erzeugen. Eine durch locale Chininapplication zu bewirkende dauernde Aufhebung der Emigration leugnet Zahn, giebt aber eine Retardirung des Processes zu, indem die ausgetretenen Leukocyten sofort bei der Berührung mit der Chininlösung rund, dunkelkörnig, bewegungslos wurden, dicht an der Gefässwand liegen blieben und so gleichsam den nachrückenden den freien Weg versperrten. Bei subcutaner Anwendung des Chinins fand Zahn eine fraglose Behinderung der Emigration, die er theils auf die Activitätslähmung der Leukocyten bezieht, theils aber auch auf die Verlangsamung des Stromes. Gänzlich wirkungslos dem Auswanderungsprocess gegenüber wurde das Chinin nur bei solchen Fröschen gefunden, welche vorher mit dem Mikrosporon septicum inficirt worden waren; auch hohe Dosen vermochten den Auswanderungsprocess in diesem Fall nicht zu beeinflussen.

Auch N. Jerusalimsky[2]) findet eine beträchtliche Verminderung der Leukocytenanzahl im Blut von jungen Katzen nach subcutaner Injection von Chinin, insbesondere eine Abnahme der grossen weissen Zellen. Subcutane Chinindosen vermögen ohne Frage die Emigration zu verhindern resp. stark zu beschränken.

Von wie verschiedenen Seiten auch die Binz-Scharrenbroich-schen Angaben bestätigt wurden, es hat dennoch nicht an Stimmen gefehlt, die sich dagegen erhoben, ja die Thatsächlichkeit derselben gänzlich verneinten. Ich führe im Nachstehenden die mir bekannt gewordenen Widersacher an.

C. Schwalbe[3]) hat sich zwar durch Versuche an Katzen-, Kröten- und Froschblut überzeugt, dass in einem mit Chininlösung gemischten Blutstropfen die Leukocyten dunkel granulirt wurden und ihre activen Formveränderungen zum Theil einbüssten, leugnet aber die Möglichkeit, dieselbe Wirkung durch subcutane Chininbeibringung auf die farblosen Zellen des kreisenden Blutes hervorbringen zu können; er bestreitet mithin auch einen Einfluss des Mittels auf Entzündung und Eiterung. Bei Katzen, welche Chinindosen im Betrage von 1 : 1150 bis 1 : 500 des Körpergewichtes erhalten hatten und nach ½—2 Stunden

---

[1]) l. c. p. 13.

[2]) Ueber die physiologische Wirkung des Chinins. Berlin 1875.

[3]) Ueber die entzündungswidrige Wirkung des Chinins. Deutsche Klinik 1868, Nr. 36.

gestorben waren, wurden sofort nach dem Tode aus Hautvenen und aus Venen der Milz Blutproben entnommen und die farblosen Zellen in diesen untersucht: es liessen sich keine von der Norm abweichenden Verhältnisse an ihnen constatiren, in einem Fall sogar zeigten die Leukocyten deutliche amöboide Bewegungen auch auf dem ungeheizten Objecttisch.

Geltowsky [1]) stimmt im Wesentlichen mit Schwalbe überein. Im Eidechsenblut vermochte eine Mischung von Chinin im Verhältniss von 1 : 900 die Bewegung der Leukocyten zu hemmen, ebenso im Blut von Meerschweinchen im Verhältniss von 1 : 2000 bis 3000 und im Menschenblut in dem von 1 : 2000 resp. 2100. Wurden diese Concentrationen im Blut lebender Thiere durch subcutane Chinininjectionen hergestellt, so erwiesen sich die Blutkörper als gänzlich unbeeinflusst.

Die Richtigkeit der Binz'schen Angaben wurde weiter durch H. Köhler [2]) negirt. Köhler vergiftete durch in refracta dosi beigebrachte grosse Chiningaben Frösche derart, dass sie in completer Reactionslosigkeit und ohne Reflexe dalagen; bei solchen Thieren ging der Auswanderungsprocess gänzlich unbeeinflusst von Statten, falls die Circulationsverhältnisse von der Norm nicht abwichen. Nur dann, wenn intensive Störungen des Blutumlaufes auftraten, blieb auch die Emigration aus, eben durch diese verursacht. Die Versuche, am Mesenterium, an der Zunge und der Cornea mit verschiedenen Aetzmitteln angestellt, hatten mit und ohne Chinin das nämliche Resultat; in einigen Versuchen zeigten die Chininfrösche sogar eine lebhaftere Emigration als die Controllthiere. Köhler hält somit eine Betheiligung des Chinins an der Emigrationsbehinderung im Sinne von Binz für gänzlich ausgeschlossen und erklärt das Ausbleiben der Auswanderung farbloser Blutzellen nach Chinininjectionen ausschliesslich durch die intensiven Kreislaufsstörungen, welche das Mittel, in grossen Dosen applicirt, nach sich zieht. Auch eine Verminderung der farblosen Zellen an Zahl durch Chinin wird von Köhler geleugnet.

Gleichzeitig erschien eine unter Thoma ausgeführte ungemein sorgfältige Arbeit von J. Appert [3]), welcher sich zur Aufgabe gemacht hatte, festzustellen, was man bei der Emigrationshemmung durch Chinin auf Rechnung der Circulationsstörungen und was auf die der specifischen Wirkung auf die Leukocyten zu setzen habe.

Uebereinstimmend mit Scharrenbroich constatirte Appert zunächst, dass auf Zusatz von Chinin. mur. zum Blut die Leukocyten bei einem Verhältniss von 1 Chinin. mur. zu 200—2000 Blut völlig gelähmt wurden, bei einem solchen von 1 : 2500—3000 sich in ihren amöboiden Bewegungen geschwächt zeigten, bei 1 : 3500 unbeeinflusst blieben. — Zur Prüfung der Einwirkung des Chinins auf die Emigration

---

[1]) On the action of quinine on the colourless blood-corpuscles. Practitioner 1872. Referat im Centralblatt für die medic. Wissenschaften, red. von Rosenthal und Senator, 1872, Nr. 41.

[2]) Ueber die Verhinderung der Auswanderung der weissen Blutkörper durch Chinin. Zeitschrift für die gesammten Naturwissenschaften, red. von C. G. Giebel [III. Folge], 1877, Bd. 1.

[3]) Einfluss des Chinins auf die Auswanderung der weissen Blutkörper bei der Entzündung. Virchow's Archiv Bd. 71, 1877.

bei localer Application irrigirte Appert die durch Abtragen eines Stücks vom papillentragenden Theil verletzte Zunge von Rana temporaria und esculenta abwechselnd mit 0,75%iger Kochsalzlösung und 0,1—0,2%iger Lösung von Chinin. mur. in physiologischer Kochsalzlösung. Es ergab sich constant, dass unter dem Chinineinfluss die emigrirten Zellen rund und dunkelkörnig wurden und ihre amöboide Beweglichkeit verloren, dass die Gefässe um mehr als die Hälfte sich erweiterten, dass die Circulation beschleunigt, die Randstellung durch letztern Umstand vermindert und die Emigration eingeschränkt wurde. Zwar blieben auch die der Gefässinnenwand anliegenden Zellen nicht unbeeinflusst; allein Appert glaubt, die Emigrationshemmung in diesen Fällen in erster Linie auf die Circulationsverhältnisse zurückführen zu müssen. — Subcutaninjectionen grosser Chinindosen von 1 : 3500 bis 1 : 4000 des Körpergewichts beschränkten die Emigration durch schwere Schädigung der Circulation, d. h. durch Verlangsamung des Blutstroms und Verhinderung der Randstellung. Dosen im Betrage von 1 : 4444 des Körpergewichts dagegen, innerhalb 3—4 Stunden injicirt, waren im Stande, die Auswanderung für 2—3 Stunden vollkommen zu behindern, trotz nur mittlerer Stromverlangsamung und trotz reichlicher Randstellung farbloser Zellen. Auch nach weiteren 2—3 Stunden blieb die Auswanderung aus, jedoch nicht ohne Verminderung der Randstellung und der Stromgeschwindigkeit. In allen Fällen zeigten die Leukocyten sowohl innerhalb wie ausserhalb der Gefässe meist ein dunkelgranulirtes Aussehen und waren ohne active Formveränderungen. Die Gefässe waren während der Zeit dauernd mässig verengt. Geringere Chininquantitäten bis 1 : 8000 des Körpergewichts vermochten die Emigration nicht in unzweifelhafter Weise zu hemmen. Um nun den Einfluss der durch Chinin erzeugten Circulationsstörung auf die Auswanderung zu isoliren, comprimirte Appert die Zungenarterien und erzeugte dadurch ganz analoge Circulationsverhältnisse: es ergab sich, dass starke Compression, wie hohe Chinindosen, durch mächtige Stromverlangsamung und völlige Aufhebung der Randstellung die Auswanderung verhinderten. Schwächere Compression führte, wie schwächere Chinindosen, zu allgemeiner aber geringer Verlangsamung des Stroms bei sehr mässiger Verengung des Gefässlumens, während Randstellung der Leukocyten ungehindert bestand. Es erfolgte hier jedoch die Auswanderung wie gewöhnlich, zum Unterschied von den Versuchen, in deren Verlauf die Frösche das Chinin erhielten. Appert hat somit in klarer Weise demonstrirt, dass Chinin die activen Formveränderungen der Leukocyten zur Unmöglichkeit macht und dadurch auch die Auswanderung unterbricht, womit die Nothwendigkeit der amöboiden Bewegungen für den ganzen Process von Neuem dargethan war. Appert's Arbeit liefert also durchaus eine Bestätigung der Angaben von Binz.

In der Folgezeit erfuhr diese Chininwirkung jedoch trotzdem theils eine andere Deutung, theils wurde sie abermals ganz verneint.

Schtschepotjew[1]) fand, dass subcutan injicirte kleine, die Circulation wenig beeinflussende (1—5 mg) und mittlere (6—14 mg) die Herzcontractionen deutlich verlangsamende und auch die Reflexe

---

[1]) Pflüger's Archiv Bd. 19, 1879, p. 54.

herabsetzende Dosen Chinin keinen bemerkenswerthen Einfluss auf die weissen Blutkörper im Froschblut zeigen. „Obwohl sie in diesem Falle mehr gekörnt und gerundeter erscheinen, bleibt ihre Fähigkeit zu amöboiden Bewegungen doch in voller Kraft.“ Grosse Chinindosen (18—25 mg), welche die Reflexe ganz aufhoben, schwächten oder sistirten die amöboiden Bewegungen auf einige Zeit.

Hobart A. Hare[1]) lässt die Emigrationsbehinderung nach Chinininjectionen nicht durch Lähmung der Leukocyten geschehen, sondern durch Circulationsstörungen, unter denen die Schwächung der Herzaction die Hauptrolle spielt, und durch Contraction der Gefässmuscularis.

Th. Engelmann[2]) sah die Leukocyten im Blut von Fröschen, welche durch Injectionen von Chininum sulfuricum bis zur völligen Reflexlosigkeit vergiftet waren, ganz unbeeinflusst sowohl hinsichtlich der Structur als der amöboiden Bewegung. Später hat er jedoch seine Angabe sehr modificirt, wie aus dem nachstehenden für die Beurtheilung der ganzen Sache sehr wichtigen Briefe an Binz[3]) klar hervorgeht. Derselbe lautet:

Utrecht, den 21. Juni 1880.

Sehr verehrter Herr College!

Gestatten Sie mir, der Dissertation meines Schülers ten Bosch über Chinamin, die ich heute an Sie absandte, einige Worte hinzuzufügen. Wie Sie aus der Arbeit ersehen werden, habe ich mit ten Bosch vergleichende Versuche über die Wirkung des Chinamins und Chinins auf Elementarorganismen, speciell weisse Blutkörperchen, angestellt und dabei Gelegenheit gehabt, Ihre wichtigen Ergebnisse betreffs der ausserordentlich intensiven Wirkung des Chinins auf contractile Blutzellen zu bestätigen und die Ueberlegenheit dieses Stoffes auch gegenüber dem Chinamin — das rücksichtlich anderer Wirkungen das Chinin weit hinter sich lässt — zu constatiren. Es freut mich, auf diese Weise eine kleine Differenz wegräumen zu können, welche ich durch meine allzu skeptische Bemerkung in Hermann's Handbuch (Art. Protoplasmabewegung) veranlasst habe. Geschieht Ihnen ein Dienst damit, so will ich gern an irgend einem Orte, der Ihnen passend erscheint, eine Notiz zur Erledigung dieser Differenz — etwa im Anschluss an Dr. Scharrenbroich's Aufsatz „Einiges Alte vom Chinin“ — publiciren. Vielleicht genügt es aber, wenn im Jahresbericht, gelegentlich der Besprechung von ten Bosch's Dissertation (die auch in den „Onderzoekingen“ unseres physiologischen Laboratoriums dieser Tage erscheint), die Sache erwähnt wird. Selbstverständlich wird zu einer etwaigen zweiten Auflage des ersten Bandes von Hermann's Handbuch der das Chinin betreffende Passus abgeändert werden. Die Thatsache, auf welche sich meine skeptische Formulirung gründete, ist übrigens unzweifelhaft, nur kann sie keinen begründeten Einwurf gegen Ihre Angaben bilden. In ausgezeichneter Hochachtung mit collegialischem Gruss Ihr ganz ergebener

Th. W. Engelmann.

In der angezogenen Dissertation von ten Bosch heisst es p. 41 (in der genannten von Donders und Engelmann herausgegebenen Zeitschrift 1880, **5**, p. 286): Het resultat van proef XIX is zoo sprekend mogelijk. Het blijkt dat de Chinine nog in een verdunning van 1 : 20000 duidelijk verlammend werkt, dus als vergif voor de witte bloedlichaampjes meer dan 6 maal sterker is dan Chinamine. De gevoeligheid der witte lichaampjes voor chinine schijnt dus volgens deze proef nog grooter dan zelfs de ontdekker dier werking, Binz, en zijne discipelen opgeven. Misschien is de omstandigheid van eenig gewicht, dat wij de chinine

---

[1]) The action of the sulfate of quinia on the blood. Philadelph. med. Times XV, 1884, p. 43 (18. Oct.).

[2]) Physiologie der Protoplasmabewegungen. Hermann's Handbuch der Physiologie Theil **1**, 1879, p. 364.

[3]) Dubois Reymond's Archiv, Jahrg. 1885, p. 148.

gebruikten in een indifferente keukenzoutsolutie opgelost. Ook schijnen Binz en zijne volgelingen meer de snelle ontwikkeling van hoogere graden van vergiftiging tot maatstaf te hebben genomen.

Auch aus dem im obigen Briefe erwähnten Aufsatze von C. Scharrenbroich [1]), welcher 12 Jahre nach der oben (p. 14) citirten Arbeit desselben Autors verfasst worden ist und also sicher als wohl überlegt angesehen werden darf, möchte ich einige Stellen wörtlich anführen. Es heisst daselbst p. 35:

Nichts ist einfacher als der Nachweis, dass das Chinin ein energisches Protoplasmagift ist. Man braucht bloss nach der Mahlzeit dem Finger ein wenig Blut zu entnehmen, dasselbe mit einem Tropfen einer schwach basischen oder neutralen Lösung von salzsaurem Chinin (1 : 500 Wasser) vermittelst eines Glasstäbchens vor dem Auflegen des Deckgläschens gut zu mischen und dann das Präparat bei günstigen Wärmebedingungen unter der feuchten Kammer zu beobachten. Wer statt des Wassers als Träger des Chinins einen dem Blut mehr homogenen Körper zu benutzen wünscht, mag das Chinin in Serum lösen im selbigen Verhältniss. Wer sich dann nicht gleich über die durch Chinin geschaffene Abnormität der farblosen Blutzellen orientiren kann, der möge sich ein Controlpräparat ohne Chinin anfertigen, oder statt des Chinins irgend einen der übrigen indifferenten Bitterstoffe zum Vergleich heranziehen. Bis hierhin ist übrigens die Sache so klar, dass Niemand von denen, die nachexperimentirten, die Giftigkeit des Chinins für die Protoplasmabewegung der farblosen Blutzellen bei unmittelbarer Berührung verneint hat. Weniger leicht ist die Prüfung dieser feststehenden Eigenschaft am lebenden Organismus. Und doch hindert uns Nichts, a priori zu erwarten, dass bei der Unzerstörbarkeit des Chinins es seine specifischen Eigenschaften auf das Protoplasma auch hier, wenn natürlich auch relativ schwächer, geltend mache. Aber hier beginnen die Widersprüche und die Fehler in der Anordnung des Versuches.

In früheren Publicationen wurde wiederholt Gelegenheit genommen, auf verschiedenartige Fehlerquellen beim Versuch mit dem lebenden Thier hinzuweisen. Die wichtigsten davon sind: die zu geringe oder zu grosse Quantität Chinin, die Benutzung eines schwer löslichen und weniger leicht resorbirbaren Präparats; die Verwendung ungleicher oder ungesunder Thiere u. s. w. Ich sah bei meinen Versuchen den Unterschied zwischen dem Präparat von dem mit Chinin behandelten und dem vom Controlthier stets so deutlich, dass ich mir das negative Resultat Engelmann's nur daraus herleiten kann, dass er in seiner Versuchsanordnung das Blut des mit Chinin behandelten Thieres nicht mit dem eines gesunden Thieres ohne Chinin verglichen hat. Binz hat in seinen Arbeiten mehrfach betont, es sei nicht im Mindesten zu erwarten, dass durch Chinin beim lebenden Thier die weissen Zellen getödtet oder ganz lahmgelegt werden. Um so auffallender ist es, dass ihm trotzdem von Zeit zu Zeit diese Behauptung imputirt wird, und dass Manche mit der Entdeckung zu triumphiren glauben, dass „sie sich doch noch bewegen", und dass nicht Alles todt und schwarz sei. Wenn ich selbst in meinen ersten Versuchsprotokollen den Ausdruck „alles leblos", „schwarz" und „todt" mehrfach angewandt habe, so geschah dies bloss, um den Unterschied der leichenhaft aussehenden, vom Chinin beeinflussten Zellen im Vergleich zu den nicht davon afficirten zu markiren. Ich will nicht darauf zurückkommen, wie ich früher den Versuch angestellt habe, und wie er mich damals so durchaus überzeugt hat. Jetzt habe ich ihn in folgender Weise angestellt und bitte ihn, wenn nöthig, so zu wiederholen:

Eine mittelstarke, frisch gefangene [2]) Rana esculenta erhält innerhalb 24 Stunden in 5 Gaben vertheilt 0,025 salzsaures Chinin. Eine halbe Stunde nach der letzten Injection erträgt das Thier zwar die Rückenlage, aber es reagirt noch kräftig auf Kneifen der Extremitäten. Die Flankenathmung hat aufgehört, die der Unterkiefermuskeln besteht noch fort mit 40 in der Minute. Das Herz

---

[1]) Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 12, 1880, p. 33.

[2]) Nicht frisch gefangene oder gar längere Zeit hindurch aufbewahrte Thiere sollten zum Versuch nicht benutzt werden, da sie meist krank sind und dadurch unzuverlässige Resultate geben.

macht 31 Schläge in derselben Zeit, die durch die Brustwand hindurch deutlich zu zählen sind. Das Thier steht somit natürlich sehr stark unter dem Einfluss des Medicaments, ist aber weder todt, noch beinahe oder so gut als todt — und stirbt auch nachher nicht. Ein Tropfen Blut von diesem Thier wird nun mit einem Tropfen einer anderen gleichzeitig gefangenen gesunden Esculenta ohne Chinin bei Hartnack Nr. 9 verglichen. Der Unterschied ist so deutlich, dass Collegen sogleich das Chininpräparat, ohne es zu kennen, als ein abnormes dem anderen gegenüber bezeichneten. Die farblosen Zellen sind granulirt, dunkler, theilweise schwarzkörnig und scharf rund. Viele verändern ihre Gestalt gar nicht; bei denen, die es noch thun, laufen die Bewegungen merkbar langsamer ab; die Pseudopodien, welche das Controlpräparat so häufig und in lebhafter Bewegung zeigt, fehlen im Chininpräparat fast ganz.

Aber selbst dieser Versuch mit dem Präparat vom gesunden Thier als Controle ist mangelhaft, weil schliesslich doch Vieles auf der subjectiven Abschätzung des mikroskopischen Bildes beruht, und weil bei dem partiellen Bestehenbleiben der Bewegungen und des Lebens wir keinen sicheren Maassstab haben, der uns vor jeder Täuschung über die Abnahme der Gestaltveränderungen und den Grad der Granulirung und Dunkelung zu bewahren vermag. Auch eine vergleichende Zählung der hellen und dunkeln, der sich frisch bewegenden und der gelähmten Zellen ist wegen der zahlreichen Uebergangsformen nicht zuverlässig und objectiv genug, um Schlüsse mit absoluter Sicherheit zu construiren. Ich betrachtete es deshalb schon von Anfang an als den einzig zuverlässigen Beweis für die innere Wirkung des Chinins, die Verhinderung des Durchtritts oder die Verminderung der Energie als Maassstab zu wählen, mit der die farblosen Zellen im aufgespannten Froschmesenterium den Durchgang durch die Gefässwand bewerkstelligen, um draussen als Eiterzellen in oder auf dem Mesenterium weiterzuwandern [1]). Ich will nicht im Detail auf die Wiederholung der Beschreibung dieser Vorgänge eingehen, will aber wohl hervorheben, dass es keine Täuschung sein kann, wenn wir in einem Präparat, dessen Gefäss jetzt bis zur dichtesten Bedeckung des Mesenteriums mit ausgewanderten Eiterzellen umgeben ist, kurze Zeit nach vorsichtiger aber genügend starker subcutaner Chinininjection, bei guter Strömung des Blutes, zu beiden Seiten eine dem Gefäss parallel laufende Lichtung des Mesenteriums entstehen sehen, welche zweifellos durch das Weiterwandern der vom Chinin vom Gefäss her noch nicht berührten Zellen und durch die Hemmung oder Verminderung des Nachschubs vom Gefässe aus bedingt ist. Diese Lichtung, an einer Stelle, wo noch vor kurzer Zeit alles dicht bedeckt war, einerseits begrenzt durch die Zone des schon gebildeten Eiters, und andererseits durch die Gefässwand selbst, ist physikalisch ebensowenig zu verkennen, wie etwa die An- oder Abwesenheit der Streifen in einem Wild'schen Polarisationsapparat je nach der verschiedenen Einstellung. Es kommt aber trotzdem vor, dass man zu gleicher Zeit in einem Gefäss hier und da noch kräftige amöboide Veränderungen, hartnäckige Versuche durch die Gefässwand sich durchzuarbeiten, ja selbst noch deutliche Durchtritte sieht, was alles zweifellos auf eine noch ziemlich unversehrte Energie einzelner Zellen hinweist. Aber diese einzelnen noch übriggebliebenen und sogar noch lebhaften Bewegungen thun dem ganzen Bilde keinen Eintrag, weil sie eben bei guter Anstellung des Versuches die Ausnahmen sind. In den von mir veröffentlichten Protokollen stehen dieselben fast auf jeder Seite erwähnt.

Binz hatte die Güte, für meine Publication über diesen Gegenstand einige Zeichnungen zu machen, welche eine genaue Anschauung der oben angeführten Vorgänge geben und, meiner Ansicht nach, noch bis jetzt die besten sind, die über den Cohnheim'schen Entzündungsversuch und seine Beeinflussung durch Chinin veröffentlicht wurden [2]).

J. Dogiel [3]) hat die Leukocyten nur auf Zusatz einer gesättigten Lösung von Chininum sulfuricum sich verändern sehen; die Abbildung,

---

[1]) Ueber die von Binz gegebene experimentelle Begründung des Vorganges als eines jedenfalls zum grossen Theil activen von Seiten des lebenden Protoplasmas vgl. Virchow's Archiv, Bd. 72, 1878, p. 181—198.

[2]) Vgl. die Tafel in Sch.'s Schrift: Das Chinin als Antiphlogisticum, ferner Martin's Dissertation, Giessen 1868 und Kerner's Arbeit in Archiv für Physiologie Bd. 8, 1870, Tafel II.

[3]) Zur Physiologie d. Lymphkörperchen. Dubois Reymond's Arch. 1884. p. 373.

welche Dogiel von einem derartig beeinflussten Leukocyt giebt, zeigt das farblose Körperchen rund, stark granulirt, dunkel, mit vacuolenartigen Gebilden im Innern.

Pekelharing (l. c. p. 15) überzeugte sich von der emigrationshemmenden Wirkung des Chinins allerdings, macht jedoch dafür wesentlich andere Momente verantwortlich. Nicht die Lähmung der Leukocyten nach Irrigation mit 0,1—0,2 %iger Lösung von Chinin. mur. in 0,5 %iger Kochsalzlösung ist es, welche das entzündete Mesenterium frei von Wanderzellen erhält, sondern es sind einerseits den entzündlichen entgegengesetzte Circulationsstörungen (Erweiterung der Arterien und Verengerung der Venen), andererseits eine gewisse, durch Chinin erzeugte Veränderung der Gefässwand, welch' letztere so aufzufassen ist, dass das Chinin die Permeabilität derselben durch Verdichtung vermindere, so dass die Filtration abnehme und die Diapedese der farblosen Blutkörper als reiner Filtrationsprocess aus diesem Grunde gleichfalls sistire. Die Verdichtung der Gefässwand durch Chinin weist Pekelharing durch Versuche an Warmblütern nach: subcutane Chinininjectionen in Dosen, welche die Herzaction und den Blutdruck nicht beeinträchtigten, verminderten deutlich den Lymphabfluss aus einem verbrühten Hundeschenkel. Subcutane Chinininjectionen an Rana temporaria vermochten die Emigration zwar auch zu verhindern, jedoch nicht durch Beeinflussung der Leukocyten, sondern dadurch, dass das Eintreten der entzündlichen Gefässalteration hintangehalten resp. wieder rückgängig gemacht werde. Hierbei erweitern sich die Venen oder bleiben unverändert im Kaliber.

Die Ansicht von Pekelharing über die antiphlogistische Wirkung des Chinins erhielt gleich darauf eine Stütze durch die Untersuchungen von R. Disselhorst[1]). Dieser Autor weicht zwar von Pekelharing bezüglich der Localwirkung des in 0,05 %iger Lösung angewandten Chinins auf die Gefässweite (am Mesenterium von Rana esculenta) ab, indem er neben inconstantem Verhalten der Arterien eine oft beträchtliche Dilatation der Venen findet — also für die Auswanderung sehr günstige Circulationsbedingungen — sieht aber dennoch eine starke Behinderung der Auswanderung, obgleich die Leukocyten innerhalb der Gefässe, und manchmal auch ausserhalb derselben im Gewebe, vom Normalen nicht im Geringsten abweichen. Diese Beschränkung der Emigration führt Disselhorst auf eine Veränderung der Gefässwände im Sinne Pekelharing's zurück, welche dem Haftenbleiben der unveränderten farblosen Zellen grosse Hindernisse in den Weg legt. In den meisten Fällen waren die bereits emigrirten Zellen fast alle rund und bewegungslos. In der feuchten Kammer vernichtete das Chinin im Verhältniss von 1 : 2000 die Lebenseigenschaften der Leukocyten erst in 4 Stunden.

Grosses Interesse beanspruchen endlich die Versuche mit Chinin von Leber[2]). Dieser Autor brachte kleine, 6 mm lange und 1 mm im Durchmesser haltende aseptische Glasröhrchen, welche zur Hälfte mit Chininum sulfuricum in Substanz, zur andern mit heissgesättigter

---

[1]) Studien über Emigration. Dissertation. Halle 1887; Fortschr. d. Med. 1887, Nr. 10, p. 289; Virchow's Archiv Bd. **113**, 1888.

[2]) Siehe das Citat auf p. 8.

Lösung desselben Salzes gefüllt waren, in die vordere Augenkammer von Warmblütern und beobachtete, dass nach 8—11 Tagen eine beträchtliche Einwanderung von Leukocyten in das Röhrchen stattgefunden hatte, ohne dass am lädirten Auge abnorme Verhältnisse zu constatiren waren. In einem anderen Versuch brachte Leber ein mit Chinin beschicktes Röhrchen neben einem gleichen, mit regulinischem Quecksilber versehenen in ein und dasselbe Auge in der Absicht, festzustellen, ob das Chininröhrchen die Einwanderung der farblosen Zellen in das zweite irgend wie beeinflusse. Es stellte sich heraus, dass zu einer Zeit, wo die Einwanderung in das mit Quecksilber versehene Röhrchen bereits in vollem Gang war, das mit Chinin gefüllte noch frei von Leukocyten gefunden wurde; nach ca. 11 Tagen ergab die Untersuchung, dass auch in das Chininröhrchen eine reichliche Leukocyteneinwanderung stattgehabt hatte, freilich eine weit weniger massenhafte als in das andere. Die Immigration in das Quecksilberröhrchen war also nicht beeinträchtigt worden. — In diesem wie im erstgenannten Versuch war die Menge der farblosen Zellen in dem Chininröhrchen bedeutend und unverhältnissmässig grösser, als sie Leber jemals bei mit Aqua dest. oder mit 0,75 %iger Kochsalzlösung gefüllten Capillaren beobachtet hatte. Leber giebt dafür folgende Erklärung: So lange das Chininsulfat in den Röhrchen in concentrirter Lösung noch vorhanden ist, kann eine Einwanderung wegen des die Leukocyten in dieser Concentration lähmenden Einflusses des Salzes nicht stattfinden; wird nun allmählig durch Diffusion [1]) die Chininconcentration geringer und geringer, erreicht diese endlich einen gewissen niedrigen Grad, so beginnt die Chininlösung eine Attractionswirkung auf die farblosen Blutkörper auszuüben und veranlasst deren Einwanderung in das Röhrchen; eine ähnliche anziehende Wirkung kommt dem destillirten Wasser und der 0,75 %igen Kochsalzlösung nicht zu. Leber ist daher geneigt, im Chinin einen chemotactischen Stoff zu sehen, der in diluirter Lösung die Leukocyten anlockt, in concentrirter aber lähmt und tödtet.

Wie ersichtlich, gehen die Ansichten der Schriftsteller über den Einfluss des Chinins auf die Leukocyten und den Emigrationsprocess auseinander. Ein kaum besseres Schicksal haben die anderen pharmako-therapeutischen Stoffe gehabt, die man als auf den Auswanderungsprocess von Einfluss erkannte. In die Reihe dieser gehört zunächst das

Eucalyptol. Mees [2]) fand, dass die Leukocyten des Froschblutes auf Zusatz von Ol. Eucalypti im Verhältniss von 1 : 1500 resp. 1000 deutlich ihre amöboiden Bewegungen verloren, in ersterem Fall nach einigen Minuten, in letzterem sofort, selbst unter dem Einfluss erhöhter Temperatur. Mesenterien und Mesometrien von Fröschen, die über einem kurzen, einen Tropfen Eucalyptol enthaltenden Röhrchen gespannt waren, blieben klar und durchsichtig wie unter normalen Verhältnissen; selbst nach 48stündiger Beobachtung liess sich keine einzige emigrirte Zelle im Gewebe nachweisen. Die Circulation war dabei völlig intact. Nähere Angaben über die Gefässweite und die Strom-

[1]) Wohl Osmose.
[2]) Deutsches Archiv für klinische Medicin Bd. 18, 1877.

geschwindigkeit hat Mees nicht gemacht. Binz[1]) bestätigte die Angaben von Mees vollkommen und vervollständigt die Beobachtung noch dadurch, dass er sich durch Messung der Gefässe überzeugte, dass letztere durch das Eucalyptol in keiner nennenswerthen Weise beeinflusst werden, dass insbesondere die Blutbahn keine Verengerung erfährt. Die Emigrationsbehinderung führt Binz daher auch ausschliesslich auf die Lähmung der Leukocyten zurück, welche sofort erfolge, sobald nur das farblose Blutkörperchen einen Fortsatz durch die Gefässwand entsandt hat und so mit den Eucalyptoldämpfen in Berührung gekommen ist. Die bereits emigrirten Zellen wurden in kürzester Frist bewegungslos und starr. Pekelharing (l. c.) sieht sich veranlasst, auch hinsichtlich der Eucalyptolwirkung auf den Auswanderungsprocess mit Mees und Binz nicht übereinstimmen zu können. Am frischen Mesenterium constatirte Pekelharing eine Dilatation der Arterien und Venen als Wirkung des Eucalyptol und auch am entzündeten liess sich eine Erweiterung der Arterien, jedoch hier mit geringer Verengerung der Venen constatiren, also eine dem Auswanderungsprocess ungünstige Gefässconstellation, auf welche der Autor die Behinderung der Emigration zurückzuführen sich veranlasst sieht, jedoch nicht ohne auch auf die etwaige Veränderung der Gefässwände durch das Eucalyptol hingewiesen zu haben. Die bereits emigrirten Zellen wurden durch die Dämpfe rund, bewegungslos, wenn auch nicht körnig. Disselhorst (l. c.) stimmt hinsichtlich des Eucalyptol mit Pekelharing überein; er fand durch Messung, dass das Mittel am entzündeten Froschmesenterium neben einer beträchtlichen Erweiterung der Arterien zugleich Verengerung der Venen zur Folge habe, und dass die ausgetretenen Leukocyten rund, dunkelgekörnt, bewegungslos wurden. Die fraglose Behinderung der Emigration führt auch Disselhorst theilweise auf die Veränderungen der Gefässinnenhaut zurück, welche das Haften der Leukocyten und somit ihre Emigration illusorisch mache. Die von Mees angegebene Wirkung des Eucalyptol auf die farblosen Blutzellen eines Bluttropfens wird auch von Disselhorst bestätigt, der die Wirkung dieses Mittels auf die Leukocyten als geradezu vernichtend bezeichnet, da bereits nach 5 Minuten Zerfallsphänomene an denselben wahrnehmbar sind.

Betreffs der das Eucalyptol angehenden Versuche von Disselhorst erlaube ich mir einige von Binz[2]) dazu gemachten Bemerkungen wörtlich wiederzugeben:

Es handelt sich im Nachstehenden zunächst um das viel besprochene Zustandekommen des Eiters durch den Austritt der farblosen Blutzellen aus den Venen und Capillaren. Ich (Binz) hatte die Sache dadurch zu klären gesucht, dass ich Protoplasmagifte auf die Leukocyten einwirken liess und so ihren Durchtritt durch die Gefässwand einschränkte oder aufhob. An der Gefässwand beobachtete ich nie irgend eine besondere, von dem chemischen Agens abhängige Aenderung, weder in ihrem Aussehen noch in der Breite des Gefässes. Aus Allem schloss ich und zwar auf Grund wiederholter[3]) Untersuchungen, die alle das gleiche Ergebniss hatten: Die Auswanderung der farblosen Blutzellen ist kein einfacher

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. 78, 1878, p. 189.

[2]) Ueber Entstehung und Behindern der Eiterung. Centralbl. f. klin. Med. 1887, Nr. 30.

[3]) Virchow's Archiv, Bd. 59, p. 293; Bd. 73, p. 181; Bd. 89, p. 389.

passiver Filtrirprocess durch die „alterirte“ Gefässwand hindurch (Cohnheim), sondern sie ist ein wesentlich von den Lebenseigenschaften jener Zellen abhängiger Vorgang. R. Disselhorst hat unter Eberth in Halle die Frage von Neuem bearbeitet und die von mir beschriebenen Dinge bestätigt, so weit er auf sie eingegangen ist. Ich habe mich nur gegen eine kritisirende Aeusserung des Halleschen Laboratoriums zu wenden, weil sie mir eine Thorheit zuschiebt. Es heisst nämlich in den „Fortschr. d. Med.“ p. 292: „Binz fand beim Eucalyptol Erweiterung einer Vene und schliesst eigenthümlicher Weise, dass dem Eucalyptol ein Einfluss auf die Gefässwand nicht zukommt.“ Das ist unrichtig. In der betreffenden Abhandlung[1]) sage ich zuerst, eine Verengerung der Gefässe unter dem Einfluss der Eucalyptoldämpfe, wodurch das Ausbleiben der Eiterung erklärt werden könne, sei nicht bemerkbar gewesen. Und nun folgen die Zahlen aus drei darauf gerichteten Versuchen. Die Zahlen über dem Strich bedeuten die Zeit, die darunter die Theilstriche des Mikrometers.

Männliche Temporaria (mit Eucalyptol).

10.50	11	11.8	11.12	11.40	11.52	12.14	12.25	12.58
19	19	20	20	20	22	22	23	24

Weibliche Esculenta (mit Eucalyptol).

10	10.20	10.30	10.50	12.15	1	2	3.45	6
15	15.5	16	17.5	17.5	18	19	19	19

Und hier die Zahlen eines Versuchs, den ich zur Controlirung der beiden vorstehenden ohne das ätherische Oel unternahm:

Weibliche Esculenta (ohne Eucalyptol).

10	10.5	10.15	10.30	11.15	11.45	12.30	3.45	7
15	14	15.5	17	17.5	17.5	18	18	18

Wie man sieht, schwankt in dem ersten Versuch die Breite der beobachteten Vene des Mesenteriums zwischen 19 und 24 Theilstrichen, im zweiten zwischen 15 und 19 und im dritten zwischen 14 und 18 Theilstrichen; demnach um 5 und 4 mit Eucalyptol, um 4 ohne Eucalyptol. Am besten vergleichbar wegen des Uebereinstimmens der Species und der Zeitdauer sind der zweite und dritte Versuch, worin die Differenz gleich Null ist; und auf das Plus von einem Theilstrich im ersten Versuch kann doch Niemand etwas geben, der die experimentellen Verhältnisse kennt und die Tabelle sich einigermassen angesehen hat. Ich glaubte deshalb ein Recht zu haben, ihr hinzuzufügen: „Aus den Vergleichen der drei Reihen dürfte hervorgehen, dass dem Eucalyptol ein ersichtlicher Einfluss auf die Ausdehnung der Gefässwand nicht zukommt.“ Das gilt also für eine zu unterstellende Verengerung wie Erweiterung unter dem Einflusse des Protoplasmagiftes. Hätte Dr. Disselhorst hier etwas weiter gelesen, so würde er auch noch das gefunden haben, was er in meinen Ausführungen fast ganz vermisst, nämlich meine Ansicht über die etwaige Einwirkung der Protoplasmagifte von aussen her auf die noch im Gefäss sich befindenden Leukocyten. Ich sage nämlich dort: „Somit bleibt nur die Annahme übrig, das Eucalyptol verhindere die Extravasation, weil es durch die dünne Wand hindurchdringend die Vitalität, die Reizbarkeit der dort angekommenen und (ohne das Oel) festhaftenden farblosen Zellen lähmt. Der Schluss auf den Mechanismus des Hergangs der regulären Eiterbildung ergiebt sich daraus leicht.“

Von grossem Interesse war mir, zu sehen, dass Disselhorst betreffs des Einflusses des Chinins auf die Ausdehnung der Venen — bei örtlicher Anwendung — das entgegengesetzte Ergebniss wie Pekelharing[2]) bekommen hat; jener Erweiterung, dieser Verengerung. Beide Beobachter werden Recht haben, je nach dem Stadium der Anwendung, je nach der Dauer des Versuches, je nach der Lagerung des untersuchten Mesenteriums etc. Schreibt doch Pekelharing

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 73, p. 181. — Die kleine Tabelle ist hier wörtlich abgedruckt.

[2]) Virchow's Archiv Bd. 104, 1886, p. 242.

an citirter Stelle p. 255: „Bisweilen erweiterten sich, auch bei frischen Fröschen mit lebhafter Circulation, besonders bei längerer Irrigation, auch die Venen, anstatt sich zu verengern. Jedoch zeigte sich dann die Erweiterung der Venen nicht so bedeutend als die der Arterien.“ Auch daraus dürfte folgen, was ich von Anfang an behauptete, dass die Behinderung des Auswanderns hervorragend nichts zu thun hat mit einem Einfluss der betreffenden chemisch wirkenden Stoffe auf Enge oder Weite der Venen oder Capillaren, eben so wenig wie mit einem Einfluss auf den Blutdruck.

Die „Entdeckung“, von der Dr. Disselhorst (l. c. p. 295) redet, dass nämlich die Befeuchtung des Mesenteriums mit Chinin nichts an den farblosen Zellen innerhalb der Gefässe ändert, war übrigens lange vorher gemacht. Es heisst in meiner kleinen Monographie über diesen Gegenstand bezw. das Chinin aus dem Jahre 1868 p. 46: „Die Bepinselung mit einer (0,2 %igen) Lösung von salzsaurem Chinin in Serum brauchte kaum einige Male wiederholt zu werden, um folgende Erscheinungen hervorzurufen: Innerhalb der Gefässe, sowie in ihren Wandungen ändert sich wesentlich nichts. Die Erweiterung, die Auspflasterung mit weissen Zellen und deren Eindringen in die Wandungen bleibt ungeschwächt. Draussen im Mesenterium jedoch angelangt sterben die neu entstandenen Eiterzellen sofort ab. Sie werden rund, schwärzlich, bewegungslos, häufen sich schliesslich in einem dichten Streifen dem Gefässe entlang an und werden von hier durch die nachdrückende Emigration weiter vorgeschoben.“ Worauf der Unterschied beruht, dass Eberth bei örtlicher Anwendung des Chinins keine Auswanderung mehr sah, ich dagegen dieselbe in der eben angegebenen Weise noch verfolgen konnte, vermag ich nicht zu sagen. Vielleicht ist das Verhalten der Leukocyten bei der dickeren Wand der Vene, an der ich beobachtete, abweichend genug von dem bei den Capillaren. Dort mögen sie durch die stärkere Schicht des Gewebes besser geschützt sein als hier; dort in diese noch hineinkriechen können, hier nicht.

Was den immer wiederholten Glauben angeht, die Gefässwand müsse erst „alterirt“ sein, ehe sie die Leukocyten durchlasse, ein Glaube, der auch in der Abhandlung aus dem Halle'schen anatomischen Institut vertreten ist, so verweise ich ausser auf die Arbeiten von M. Lavdowsky auf die von Ph. Stöhr[1]. „Massenhaft“ und andauernd durchwandern in den Tonsillen, in den Balgdrüsen, an den solitären wie conglobirten Drüsen des Darmes sowohl wie der Bronchialschleimhaut normaler Weise die lymphoiden Zellen das Epithel; sie schieben sich dabei zwischen den Epithelzellen hindurch. Freilich, erreicht dieser Vorgang einen so hohen Grad wie in dem bekannten Cohnheim'schen Versuch am Mesenterium des Frosches, so wird die Gefässwand allmälig in der That alterirt und ist dann so locker, dass sie nunmehr auch die rothen Körperchen passiren lässt, und dass der Eiter blutig wird.

Im Uebrigen bin ich nicht in der Lage, eine Einwirkung des Chinins, Eucalyptols etc. auch auf die Gefässwand ganz zu verneinen; nur ist es mir schwer verständlich, wie die in Halle gesehene Erweiterung des Gefässes, also Ausdehnung und grössere Durchlässigkeit seiner Wand, nicht ein wesentliches Hilfsmittel für die angebliche Filtration sein soll. Ich halte desshalb vorläufig allein fest an dem klar Erkannten: an dem Herabdrücken der Lebenseigenschaften der Leukocyten schon innerhalb des Kreislaufes, wie ich und Andere (Scharrenbroich, G. Kerner, Appert und Arnold) es wiederholt beschrieben haben. Das gilt besonders für die innere Anwendung eines Protoplasmagiftes. Sie macht die meisten Schwierigkeiten, bietet aber, wenn sie gelingt, die meiste Aufklärung. Zu jenen Lebenseigenschaften gehört allerdings auch die von Disselhorst und Eberth betonte Fähigkeit des Haftens.

Das Phenol, ein Stoff, dessen Giftigkeit dem Protoplasma gegenüber bekannt ist, hat gleichfalls eine einstimmige Beurtheilung seitens der Autoren nicht erfahren. Prudden[2]) constatirte, dass das Phenol

---

[1]) Sitzungsberichte der phys.-med. Gesellschaft Würzburg vom 19. Mai 1883 und 9. Februar 1884; Virchow's Archiv Bd. 97, p. 211. Auch aus den Gefässen der Darmschleimhaut z. B. der Fische wandern bei der Verdauung Leukocyten in das Darmlumen aus.

[2]) Americ. Journal of the med. sciences 1881, p. 82 und 1882, p. 64.

in einer Verdünnung von 1 : 1600 Theilen 0,5%iger Kochsalzlösung bei localer Anwendung die Emigration am Froschmesenterium zu verhindern im Stande ist durch Beeinflussung der Leukocyten im Sinne von Binz, ohne dass merkbare Veränderungen am Gefässkaliber sich fanden. Wurde dann die Phenollösung durch eine gewöhnliche Kochsalzsolution ersetzt, so erfolgte ohne Kaliberänderung der Gefässe binnen kürzester Frist die Auswanderung der Leukocyten, die wiederum durch Phenol unterbrochen werden konnte u. s. f. Pekelharing überzeugte sich dagegen, dass das Mittel eine Verengerung der Arterien nebst Dilatation der Venen nach sich ziehe, zuweilen auch Dilatation der Arterien, ohne dass die venösen Gefässe irgend wie beeinflusst würden. Pekelharing bezieht die Emigrationshemmung jedoch nicht auf Lähmung der Leukocyten im Blut sondern wie beim Chinin und Eucalyptol auf die verminderte Durchlässigkeit der Gefässwandungen. Disselhorst findet, dass das Phenol eine Erweiterung der arteriellen und venösen Blutbahn am Ort der Einwirkung schafft, sieht auch die meisten emigrirten Zellen rund und dunkelgekörnt werden und überzeugt sich von der Behinderung der Emigration, in deren Erklärung er mit Pekelharing übereinstimmt. In der feuchten Kammer wurden die Leukocyten durch Phenol in einer Concentration von 1 : 1600 nach 4 Stunden bewegungslos und dunkelgekörnt.

Die Salicylsäure, für welche Prudden (l. c.) die völlige Uebereinstimmung mit Phenol in der Wirkung auf die farblosen Blutzellen (im Verhältniss von 1 : 4000) angiebt, wurde auch von Pekelharing und Disselhorst als Antiphlogisticum bestätigt; auch hat Binz[1]) das Gleiche für ihr Natronsalz constatirt. Pekelharing und Disselhorst sahen bei der Irrigation des Mesenterium mit Salicylsäure in minimalen Mengen (1 Theil gesättigter Salicylsäurelösung zu 9 Theilen 0,5%iger Kochsalzsolution) ein Rund- und Dunkelwerden der emigrirten Zellen und eine Sistirung der Auswanderung, welche beide Autoren ebenso erklären wie die Auswanderungsunterbrechung durch Chinin etc. Was das Verhalten der Gefässe anlangt, so differiren sie dahin, dass ersterer Erweiterung der Arterien und Verengerung der Venen findet, indess letzterer beide Gefässarten sich erweitern sieht. Auch die Salicylsäure wirkte auf die Leukocyten in der feuchten Kammer geradezu vernichtend, indem Disselhorst bereits nach 5 Minuten an ihnen Zerfallsphänomene bemerkte.

Jodoform. Von den als Antiseptica vielfach gebrauchten sonstigen pharmakologischen Agentien hat Binz[2]), veranlasst durch die Mittheilungen der Chirurgen, dass gepulvertes Jodoform an Operationswunden und in Abscesshöhlen die Eiterung beschränke, auch dieses Mittel untersucht und gefunden, dass es wie die früheren Mittel durch Lähmung der Leukocyten die Auswanderung verhindert. Von einer gesättigten Lösung von Jodoform in Süssmandelöl wurden einige Tropfen auf ein frisch ausgebreitetes Froschmesenterium geträufelt und auf ein solches Gekröse, an welchem bereits Auswanderung eingetreten und überall in vollem Gang war; das Versuchsthier wurde in zerstreutem

---

[1]) Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 7, 1877, p. 280.

[2]) Ueber das Verhalten der Auswanderung farbloser Zellen zum Jodoform. Virchow's Archiv Bd. 89, 1882.

Tageslicht stehen gelassen. Bei der Untersuchung nach mehreren Stunden erwies es sich, dass im ersten Fall die Auswanderung nicht eingetreten war, im zweiten keine weiteren Fortschritte gemacht hatte, ohne dass hier wie dort sich etwas am Kreislauf geändert hätte. Die bereits emigrirten Zellen verblieben an Ort und Stelle, die der Gefässinnenwand anliegenden Leukocyten waren rund und regungslos. Diese Emigrationsbehinderung am Mesenterium erklärt Binz in der Weise, dass unter dem Einfluss des zerstreuten Tageslichts sich aus dem Jodoform freies Jod abspalte, verdampfe, die zarte Wand der Gefässe durchdringe und die farblosen Zellen lähme.

Sublimat. Disselhorst hat im Sublimat (1 : 15000) ein Mittel gefunden, welches durch Beeinflussung der Gefässwände den Austritt der Leukocyten trotz Verengerung der Arterien und Dilatation der Venen nicht zu Stande kommen lässt. In der feuchten Kammer erwies sich das Sublimat als Gift für die Zellen der Froschlymphe.

Auch das Chloroform und Paraldehyd wurden in neuester Zeit von Massart und Bordet (l. c.) unter die leukocytenlähmenden und daher auswanderungshemmenden pharmakologischen Agentien eingereiht. In einem suspendirten Tropfen von Froschlymphe sistirten die amöboiden Bewegungen der Leukocyten unter der Einwirkung von Chloroformdämpfen vollkommen und nahmen die Wanderung erst wieder auf, als die Zuleitung der Dämpfe unterbrochen wurde. Die beiden Forscher setzten auch Frösche, denen mit Culturen verschiedener Mikroorganismen gefüllte Glascapillaren in die Bauchhöhle gebracht waren, in eine Lösung von Chloroform und Paraldehyd und beobachteten an solchen Versuchsthieren keine Einwanderung von Leukocyten in die Röhrchen, da die farblosen Zellen durch das resorbirte Chloroform und Paraldehyd ihrer activen Beweglichkeit beraubt waren. Auch konnte der directe Nachweis am entzündeten Froschmesenterium erbracht werden: auf die beschriebene Weise narkotisirte Thiere zeigten keine Auswanderung aus den Blutgefässen des entzündeten Gekröses, obwohl Randstellung der Leukocyten in gewöhnlicher Weise erfolgte.

2. Ueber Diapedesis.

Der Durchtrittsmechanismus der rothen Blutkörper ist bei Weitem nicht so eingehend discutirt worden als der der farblosen. Bei ihnen lagen die Verhältnisse einfacher, indem man sie bei dem gänzlichen Mangel activer Eigenschaften als rein passive Gebilde betrachten durfte und daher zur Erklärung ihres Durchtritts auch nur rein physikalische Momente heranziehen konnte.

Waller erwähnt zwar, dass unter den an der entzündeten Froschzunge ausgewanderten farblosen Blutzellen sich auch rothe befinden, beschreibt aber den Durchtritt derselben nicht.

Stricker[1]) war der erste, der rothe Blutkörper in ihrem Durchtritt durch die Capillargefässwandung an Froschlarvenschwänzen gefunden hat; er beschreibt, wie bei in bester Thätigkeit begriffenem

[1]) Studien über den Bau und das Leben der capillaren Blutgefässe. Wiener acad. Sitzungsber. Bd. 52, Abth. II, 1865, p. 386.

Capillarkreislauf der innerhalb steckende Theil des rothen Blutkörperchens pendelartig hin und her bewegt wird, indess der aussen befindliche, mit jenem durch einen engen Hals zusammenhängende Theil unbewegt bleibt. Stricker erklärt die Erscheinung dadurch, dass die Capillaren durch rhythmische Contractionen die in ihnen befindlichen Blutkörper ergreifen und dann hinausbefördern.

Prussak[1]) hat dieselbe Beobachtung an Capillargefässen der ausgespreizten Schwimmhaut gemacht, nachdem dem Frosch eine Kochsalzlösung injicirt worden war. Er giebt an, dass ein solches eingeklemmtes Körperchen nicht ganz nach aussen träte, sondern bei erster bester Gelegenheit entzwei gerissen würde. In der Erklärung der ganzen Erscheinung stimmt er mit Stricker überein.

Nachher hat sich auch Hering (l. c.) davon überzeugt, dass der Befund von eingeklemmten farbigen Blutkörpern keine Seltenheit sei sowohl bei entzündeten als auch bei normalen Froschschwimmhäuten und bei Froschquappenschwänzen.

Dann hat Cohnheim[2]) das Durchtreten rother neben weissen Blutkörperchen bei der Entzündung beschrieben. Es sollten die rothen nur an den Stellen der Capillaren haften bleiben und später durchtreten, wo vorher ein Leukocyt emigrirt war. Hierbei sei es ausschliesslich der Blutdruck, welcher die rothen Zellen hinausbefördere. Genauer demonstrirte Cohnheim diese Diapedese der rothen Blutkörper an der Froschschwimmhaut bei der durch Unterbindung der Vena femoralis erzeugten venösen Stauung[3]). Nachdem die Blutsäulen in den Capillaren in Stase gerathen sind, erscheinen an ihren Contouren rothe Buckel, oft dicht neben einander, in Form von Maulbeeren. Nach Lösung der Ligatur erweisen sich diese Buckel als aus dicht gedrängten durch den gesteigerten Capillardruck durchgepressten rothen Blutkörpern bestehend. Und nicht bloss aus den Capillaren, sondern auch aus den kleinen Venen findet eine Diapedese statt. Cohnheim vervollständigt auch seine frühere Angabe dahin, dass beim entzündeten Mesenterium rothe Blutkörper nicht bloss dann diapedesiren, wenn weisse ihnen den Weg gebahnt haben, sondern ganz unabhängig davon auch an solchen Stellen, wo vorher weisse nicht emigrirten. Später hat Cohnheim[4]) am entzündeten Mesenterium auch aus den Venenwurzeln und kleinen Venen rothe Blutkörper austreten sehen, auch hier ausschliesslich durch den — übrigens nicht gesteigerten — Druck hinausbefördert.

Kremiansky[5]) hat rothe Blutkörper bei der Entzündung ausser aus den Capillaren und kleinen Venen, vereinzelt auch aus den grossen Venenstämmen austreten sehen; im Uebrigen bestätigt er die Angaben Cohnheim's über Diapedese.

Bastian[6]) will gesehen haben, dass auch die rothen Blutkörper mittelst amöboider Bewegung die Gefässe verlassen.

---

[1]) Ueber künstlich erzeugte Blutungen per Diapedesin. Wiener acad. Sitzungsber. Bd. 56, Abth. II, 1867, p. 16.
[2]) l. c. p. 9.
[3]) Virchow's Archiv Bd. 41, 1867.
[4]) Ueber Entzündung. II. Mittheilung. Virchow's Archiv Bd. 45.
[5]) Wiener med. Wochenschrift 1868, Nr. 2.
[6]) Virchow-Hirsch's Jahresbericht pro 1869, Bd. 1, p. 208.

Zahn (l. c.) hat auffallender Weise bei den meisten seiner Entzündungsversuche den Durchtritt gefärbter Körperchen nicht bemerkt.

Saviotti (l. c.) giebt an, namentlich an solchen Capillaren eine sehr reichliche randständige Fixation rother Blutkörper gefunden zu haben, in denen eine Zeit lang die Blutsäule in Stase beharrt hatte.

Eine eingehende Darstellung der Ursachen und Bedingungen der Diapedese verdanken wir erst Arnold [1]), welcher seine Beobachtungen an der Froschzunge gemacht hat, in der durch Unterbindung der mittlern grossen Vene venöse Stauung und ihre Folgen sich entwickelt hatten. Hierbei beobachtet Arnold an langsam strömenden Capillaren, dass im Moment, wo ein rothes Blutkörperchen völlig nach aussen durchgedrungen ist, ein anderes sich an dieselbe Stelle schlägt. Die Zeit, welcher das Körperchen zur Vollendung seines Austrittes bedarf, ist verschieden: bald vergehen viele Stunden, ehe es ganz draussen angelangt ist, bald ist der Durchtritt in sehr kurzer Zeit beendet; ja manchmal folgt ein Körperchen dem andern so rasch, dass es nicht gelingt, ihre Anzahl festzustellen; in letzterem Falle sind wesentliche Gestaltsveränderungen an ihnen nicht wahrzunehmen. Oefters kommt es vor, dass ein rothes Blutkörperchen im letzten Moment des Durchtretens sich von seinem in der Wand steckenden Fortsatz trennt, so dass letzterer die Oeffnung in der Gefässwand verschliesst. Ist jedoch das Körperchen ganz durchgetreten, so stürzt in dem Augenblick, wo es seinen Fortsatz auszieht, ein Strom von Plasma ihm nach, bis entweder ein neues anschlagendes Körperchen die Oeffnung stopft oder die entspannte Gefässwand selbst die Lücke schliesst. Auch neben einem bereits eingeklemmten Körperchen stürzt Plasma heraus, was Arnold daraus schliesst, dass Blutkörperchen oft an der Stelle anschlagen, wo eines bereits fixirt, aber noch nicht durchgetreten ist. Die Ursache der Randstellung rother Blutkörperchen ist mithin nach Arnold gegeben in Plasmaströmen, welche gegen die Gefässwand gerichtet sind und durch die erweiterten Stigmata (Stomata) hindurchdringen; diese Strömung bewirkt das Anschlagen des rothen Blutkörperchens, das aus dem rothen Axenstrom abgelenkt, an die Wand geworfen und später vollends aus der Gefässwand hinausgetrieben wird. Die diapedesirten Körperchen zeigen verschiedene Formen und Grösse: die einen haben die ursprüngliche Gestalt beibehalten, allerdings mit Aenderung der Contouren, sie sind eingedrückt oder haben umgeschlagene Ränder, die meisten auch ihren schwach contourirten Kern, — die andern sind birn- oder kugelförmig und meist ohne Kern, auch finden sich gelegentlich bloss Bruchstücke von rothen Zellen aussen.

Auch Lavdowsky (l. c.) nimmt zur Erklärung der Diapedese nur die physikalischen Momente des Blutumlaufes an, wobei er eine gewisse Brüchigkeit der Gefässwände als unerlässliche Bedingung betrachtet. Das Durchtreten der rothen Blutkörper an der Amphibienlunge findet nur dann statt, wenn vorher weisse ihnen den Weg eröffnet haben. Am Mesenterium käme es mitunter vor, dass die rothen Blutkörper auch vor den Leukocyten austreten.

---

[1]) J. Arnold: Ueber Diapedese. Virchow's Archiv Bd. 58, 1873, p. 203 und 231.

3. Ueber den Ort des Durchtritts der weissen und rothen Blutkörperchen.

Was den Weg anlangt, welchen die Blutkörper bei ihrer Passage durch die Gefässwände einschlagen, so ist auch er Gegenstand lebhafter Controversen gewesen [1]). Cohnheim hatte anfangs, auf Grund der von v. Recklinghausen geübten Silberimprägnation, in den Blutgefässwänden gewisse Oeffnungen, „Stigmata resp. Stomata", angenommen, durch welche die Leukocyten nach aussen gelangten; später hat er zugleich mit der „activen" Auswanderung auch die „ausschliesslich stomatische Emigration" fallen gelassen. In der Folgezeit haben jedoch die Untersuchungen von J. Arnold und R. Thoma sowie der Dörpt'schen Schüler des letzteren gezeigt, dass Emigration und Diapedese dennoch immer nur an bestimmten Stellen der Gefässwandung erfolgt, d. h. dass die zelligen Elemente zwischen den Gefässendothelien durch die sog. Kittsubstanz hindurchtreten, aber niemals durch den Zellkörper eines Endothelium selbst.

4. Ergebnisse.

Man kann behaupten, dass gegenwärtig eine Einigung der Ansichten über den Mechanismus und die Details der Emigration und Diapedese wenigstens im Allgemeinen erzielt ist. Ueber den Mechanismus der Diapedese sind die Meinungen nie ernstlich auseinandergegangen: für seine Erklärung ausschliesslich mechanische Verhältnisse des Blutstroms und der Gefässwand in Anspruch zu nehmen, steht nichts im Wege. Dagegen dürfte diejenige Anschauung über Emigration am meisten der Wirklichkeit entsprechen, welche neben unterstützenden physikalischen Eigenschaften des localen Blutumlaufes die Activität der Leukocyten, d. h. vitale Vorgänge in ihrem Zellprotoplasma als unentbehrlich für den Ablauf der Erscheinungen gelten lässt. Vollkommen überzeugend haben in dieser Beziehung die Arbeiten von Thoma gewirkt und die Activität der Leukocyten als massgebend für alle Zeiten hingestellt. Dass auch die Versuche mit den pharmakologischen Stoffen das Ihrige mit dazu beigetragen haben, dieser Ansicht zum Durchbruch zu verhelfen, lässt sich nicht leugnen; dass ihnen jedoch nicht diejenige Bedeutung allgemein beigelegt wird, welche sie vielleicht verdienen, liegt an den so vielfach sich widersprechenden Resultaten der einzelnen Forscher. Man braucht nur auf die Literatur des Chinins hinsichtlich seines Einflusses auf die Emigration einen Blick zu werfen, um sagen zu können, dass trotz so zahlreicher Untersuchungen eine Einigung der Ansichten selbst nur über die wesentlichsten Punkte für gewisse Forscher noch nicht erzielt ist. Die Möglichkeit, die Auswanderung einzig durch Lähmung der Leukocyten zu hemmen, ohne dass gleichzeitig heftige Circulationsstörungen hervor-

---

[1]) Ausführliches hierüber ist zu finden bei Engelmann: Ueber das Verhalten des Endothels der Blutgefässe bei der Auswanderung der Leukocyten. Inaugural-Dissertation. Dorpat 1891.

gerufen werden, wird von Binz, Scharrenbroich, Martin, Kerner, Zahn, Jerusalimsky und Appert vertheidigt, während Forscher wie Köhler, Hare und theilweise Pekelharing nur Circulationsschädigungen für diese Hemmung verantwortlich machen, und im Verein mit Schwalbe, Geltowsky, Schtschepotjew und Andere die Möglichkeit überhaupt leugnen, diejenige Concentration des Chinins im Blut der Versuchsthiere herzustellen, welche zur Entfaltung seiner Wirkung auf die weissen Zellen nothwendig ist. Dass und in wiefern Pekelharing und Disselhorst von der Binz-Scharrenbroich'schen Ansicht über die antiphlogistische Wirkung des Chinins abweichen, ist bereits an den betreffenden Stellen hervorgehoben worden.

II. Eigene Untersuchungen.

Angesichts nun dieses Mangels an einheitlichen Resultaten schien es wünschenswerth, eine Revision der Chininfrage in den fraglichen Beziehungen vorzunehmen, um so mehr, als die ganze Angelegenheit theoretisch und practisch von Interesse ist. Von diesem Standpunkt aus heisst es durchaus nicht Wasser in den vollen Brunnen schöpfen, wenn noch einmal der Einfluss des Chinins auf die Auswanderung einer Nachprüfung unterzogen werden soll. Mit in die Untersuchung sollen auch einige dem Chinin nahe stehenden Körper einbegriffen werden.

1. Ueber die sogenannten Spindelzellen des Froschblutes.

Da bei den Auswanderungserscheinungen aus den Gefässen des Frosches eine genaue Kenntniss der eventuell mit weissen Blutkörperchen verwechselbaren Elemente des Froschblutes unerlässig ist, so scheint es mir im Interesse solcher pharmakologischer Leser, welche den histologischen Arbeiten der Neuzeit zu folgen keine Zeit oder keine Lust haben, nicht unwichtig, eine Zusammenstellung über die Froschspindeln zu reproduciren, welche bald nach dem Erscheinen meiner Arbeit als Dissertation von meinem Commilitonen Marquis [1]) geliefert worden ist und alles Wichtige enthält. In wiefern ich gegen Marquis zu polemisiren habe, soll am Ende gesagt werden.

Die ältesten Angaben über die Spindeln des Froschblutes stammen von Wharton Jones (1845), ferner von Donders, Moleschott, Böcker und Kneuttinger, doch sind sie so unbestimmter Natur, und die betreffenden Zellen sind so wenig genügend charakterisirt, dass entschiedene Zweifel an ihrer Identität mit den „Spindelelementen“ laut geworden sind, so von Böcker selbst, später von Schklarewski, Böttcher und Fuchs, welche die beschriebenen Elemente für entfärbte rothe Blutkörperchen halten; auch Kneuttinger spricht sich über ihre Bedeutung sehr reservirt aus. Immerhin muss die Möglich-

---

[1]) Carl Marquis, Das Knochenmark der Amphibien in den verschiedenen Jahreszeiten. Inaug.-Dissertation. Dorpat 1892. Mit einer lithographirten Tafel.

keit offen gelassen werden, dass einzelne der betreffenden Zellen den oben genannten Autoren wirklich zuerst zu Gesichte gekommen sind, nur können wir ihre Angaben nicht für beweiskräftig ansehen: das ersieht man klar aus der Schilderung, welche Wharton Jones giebt. Derselbe stellt nämlich den „granulated blood-cells“ (weisse Blutkörperchen) in ihren zwei Formen „coarsely“ und „finely granular stage“ die „nucleated blood-cells“ gegenüber in ebenfalls zwei Erscheinungsformen „uncoloured“ und „coloured stage“; sämmtliche Zellenarten hängen genetisch zusammen; entsprechend dem Uebergange aus dem feingranulirten weissen zu dem rothen Blutkörperchen soll sich nun die Zellform „uncoloured stage of the nucleated blood-cell“ ausbilden, anfangs rund, später oval, mit einem grösseren Kern als bei der Form im „coloured stage“, welches das volle Entwickelungsstadium des rothen Blutkörperchens darstellt. — Die von Jones beigegebenen Abbildungen lassen jedenfalls nichts für die „Spindeln“ Charakteristisches erkennen.

Die ersten Angaben von mehr positivem Werth sind von v. Recklinghausen [1]) gemacht worden, von welchem auch die Bezeichnung „spindelförmige Zellen“ stammt. Derselbe lässt die letzteren als die Vorstufen der rothen Blutkörperchen unter höchst eigenthümlichen Verhältnissen sich entwickeln, und zwar durch eine Art künstlicher Züchtung ausserhalb des Organismus aus den „farblosen, stark contractilen“ Blutzellen. Von Recklinghausen fing nämlich (l. c. p. 137) „Froschblut in geglühten Porzellanschälchen auf und brachte dasselbe in ein grosses Glasgefäss mit feucht gehaltener, täglich erneuerter Luft“; nach Verlauf von „11—12 Tagen“ konnten „neugebildete rothe Blutkörperchen“ nachgewiesen werden. Dieser Entwickelungsprocess wird folgendermassen geschildert (p. 138): Auf der sedimentirten Schicht der rothen Blutkörperchen erschienen zunächst „kleine, weisse Punkte, welche an den folgenden Tagen zu platten Inseln bis zu einem Durchmesser von 4 mm wachsen und aus farblosen, stark contractilen Zellen bestehen. Ausserdem finden sich aber in der unteren Serumschicht zerstreut spindelförmige, farblose Zellen; anfangs klein, wachsen sie vom 4.—8. Tage oft bis zur Grösse der rothen Blutkörperchen, nehmen dabei auch die platte, elliptische Gestalt derselben an, und ihre Zellsubstanz, welche anfangs schwach punktirt und ziemlich glänzend war, wird glatt und homogen, die Begrenzungslinie vollkommen scharf. Ausserdem sind sie jetzt resistenter geworden, während sie früher schon in Folge leichten Druckes aus der elliptischen Form in eine eckige leicht zurückkehrten. Zwischen den spindelförmigen und elliptischen Gestalten giebt es allerhand Zwischenformen. Derartige elliptische und spindelförmige Zellen von der verschiedensten Grösse waren es nun, welche, wie erwähnt, unter günstigen Umständen deutlich die Färbung der gewöhnlichen rothen Blutkörperchen angenommen hatten und mussten namentlich deshalb als neugebildete angesehen werden, weil in ihrer Zellsubstanz noch einzelne kleine Pünktchen restirten, ferner weil ihr Kern stark punktirt im Gegensatz zu dem homogenen („Sauerstoffwirkung“) Kern der alten rothen Blutkörperchen erschien.“

---

[1]) v. Recklinghausen, Ueber die Erzeugung von rothen Blutkörperchen. Arch. f. mikrosk. Anatomie Bd. 2, 1866, p. 137.

Wenn nun schon die vorliegende Schilderung der allmäligen Bildung der „spindelförmigen“ Zellen aus den weissen, amöboiden im Blute, welches sich unter nicht natürlichen Verhältnissen befand (das anfänglich geronnene Blut löste sich im Verlaufe von 24 Stunden wieder auf), starke Zweifel an der Präexistenz der erwähnten Elemente im circulirenden Blute erheben lässt, so ergiebt der Schlusssatz auf p. 139 des betreffenden Aufsatzes volle Klarheit über diesen Gegenstand: „Von den erwähnten neu sich bildenden Zellen konnte Vortragender nur die Reihe der ovalen Zellen im Blute des Frosches nachweisen, wenn Regenerationsvorgänge darin in Folge einer Blutentziehung eingetreten waren.“ Damit ist erwiesen, dass die so von den späteren Autoren benannten „v. Recklinghausen'schen Spindeln“ nicht identisch mit den von v. Recklinghausen gesehenen sind, sondern dass die letztgenannten „ovalen Zellen“ offenbar dieselben Gebilde darstellen, welche Jones und die älteren Autoren bereits früher beschrieben haben. Die gezüchteten „spindelförmigen Zellen“ sind dagegen höchst wahrscheinlich veränderte amöboide oder rothe Zellen.

Ein Schüler v. Recklinghausen's, Namens Schklarewski[1]), hat im darauf folgenden Jahre Beobachtungen mitgetheilt, aus denen sich eher schliessen lässt, dass er wohl diejenigen Elemente, die wir jetzt als „Spindeln“ auffassen, gesehen hat. Der Genannte (p. 866) fand „im normalen, wie in dem in Regeneration begriffenen und gezüchteten Froschblute“ „als constante morphologische Bestandtheile dreierlei Zellentypen“: farbige, farblose und spindelförmige. Letztere trennt Schklarewski in drei Abtheilungen, die er „kurzweg, nach der Beschaffenheit ihrer Kerne, feinkörnige, grobkörnige und homogene Spindelzellen“ nennt. „Die ersten, im jugendlichen Zustande contractionsfähigen, stammen aus den farblosen Elementen und sind in geringer Zahl im normalen, bedeutend vermehrt im sich regenerirenden Blute vorhanden“, ebenso die grobkörnigen Elemente; dagegen traf Schklarewski die dritte Form nur im gezüchteten Blute an und hält sie für veränderte rothe Blutkörperchen.

Im Jahre 1868 veröffentlichte Golubew[2]) seine am frisch geronnenen Blute von Rana esculenta gewonnenen Erfahrungen. Hinsichtlich der von Recklinghausen'schen Spindelzellen äussert sich der Genannte, dass sie einen constanten Bestandtheil des Froschblutes ausmachen, indem sie nicht nur im frisch geronnenen Blute zu finden sind, sondern auch in den Capillaren direct zur Beobachtung gelangen: von Mitte Februar bis Mitte März konnte man sie insbesondere antreffen im Blute frisch gefangener Winterfrösche constant und bisweilen in so grosser Menge, dass sie den entschieden prävalirenden Bestandtheil der farblosen Elemente darstellten. Vor dieser Zeit aber, wo Golubew das Blut vor längerer Zeit gefangener oder auch frisch gefangener Winterfrösche untersuchte, war es sehr arm an diesen Elementen; dann liess er, um solche für die Versuche in genügender

---

[1]) A. Schklarewski, Beiträge zur Histogenese des Blutes. Centralbl. f. d. med. Wissensch. Jahrg. 1867, Nr. 55, p. 865.

[2]) A. Golubew, Ueber die Erscheinungen, welche electrische Schläge an den sogen. farblosen Elementen des Blutes hervorbringen. Wiener acad. Sitzungsbericht, mathematisch-naturwissenschaftl. Classe, Jahrg. 1868, Abth. II, Bd. 57, p. 170.

Menge zu bekommen, wie gewöhnlich gesammeltes Blut bei Zimmertemperatur stehen. Nach 1—2 Tagen nahmen die meisten amöboiden Zellen in diesem Blut nahezu kugelige Formen an und zeigten keine Bewegung mehr. Die Kugeln waren scharf contourirt, gleichmässig grünlich glänzend, liessen aber keinen Kern wahrnehmen. Einige von ihnen zeigten sehr dunkle Körnchen, welche den in den Spindelzellen gewöhnlich enthaltenen ganz ähnlich aussahen. Noch später erschienen in derselben Blutportion die echten Spindelzellen in mehr und mehr zunehmender Menge.

a) Die meisten aus dem frisch abgelassenen Blute gewonnenen Spindelzellen haben nach Golubew eine verlängerte (?) ovale Form und stellen Scheibchen dar, welche 0,02 mm lang, 0,013 mm breit und 0,007 mm in der Mitte dick sind. Gegen den Rand hin werden sie allmälig dünner. Die Substanz des Scheibchens an seinem Rande ist glatt, mehr oder weniger grün gefärbt, etwas glänzend, in der Mitte aber ist sie fleckig und granulirt, so dass zwischen dunkleren unregelmässigen Punkten blassere Zwischenräume erscheinen. Dieser mittlere gefleckte Theil stellt den späteren Kern dar, welcher noch ohne schärferen Contour in die umgebende glatte Substanz übergeht. — b) Unter den ausserhalb des Organismus gezogenen Spindeln trifft man nach Golubew oft solche an, die an beiden Enden sehr stark ausgezogen und bisweilen fein zugespitzt sind. — c) Alle möglichen Uebergänge (selten) zwischen den oben beschriebenen kernlosen Kugeln und den Spindelzellen. — d) Weiter findet man Scheibchen, die ihrer Form nach den sub a) beschriebenen sehr nahe stehen, nur etwas grösser sind (durchschnittlich 0,026 mm lang und 0,014 mm breit), sich aber von ihnen dadurch unterscheiden, dass ihr Kern rundlich, gross (0,011 mm im Durchmesser) und gefleckt ist, besonders aber dadurch, dass die glatte, homogene, den Kern umgebende Substanz die Färbung der rothen Blutkörperchen, obwohl in viel geringerer Intensität zeigt. Diese Formen stellen die Uebergangsformen von den spindelförmigen Elementen, deren Form sie noch behalten, zu den rothen Blutkörperchen, deren Farbe sie schon bekommen, dar. — e) Endlich findet man solche Formen, welche, was ihre Farbe und Beschaffenheit des Kerns anbetrifft, sich gar nicht von den rothen Blutkörperchen unterscheiden lassen, aber sehr klein, spindelförmig, an den beiden Enden zugespitzt und nicht selten in die Länge gezogen sind. — An den Elementen der ersteren Art (a) beobachtete G., dass sie, wenn man das mit dem Deckgläschen wohl bedeckte Präparat längere Zeit (bisweilen eine Stunde) ruhig liegen lässt, kurz und dicker werden und sich zuletzt in Kugeln verwandeln, die sich gar nicht von den sogen. freien Kernen unterscheiden. Einige von diesen Kugeln bekommen später einen hyalinen Hof.

Vorliegende Darstellung der sog. Spindelelemente nimmt hauptsächlich Bezug auf die Veränderungen, welche die ausserhalb des Organismus gezüchteten Blutkörperchen erlitten haben, weshalb gegen Golubew's Ergebnisse dasselbe zu sagen ist, was gegen die v. Recklinghausen's einzuwenden war: es sind eben nicht normale Verhältnisse geschildert worden. Ferner muss gegen Golubew's Beobachtungen selbst angeführt werden, dass seine „Spindelzellen" nicht spindelförmige, sondern ausgesprochen ovale Scheibchen sind, die überdies deutliche Leukocytencharaktere an sich tragen; nur die sub d) beschriebenen Formen nähern sich den Charakteren von älteren Jugendstadien rother Blutkörperchen. Indem Marquis schliesslich in Betracht zieht, dass Golubew an Winterfröschen operirt hat, d. h. an solchen, die offenbar direct aus ihren Winterverstecken erst hervorgeholt wurden, muss Marquis auf Grund Vulpian's und seiner Beobachtungen aussagen, dass die von Golubew beschriebenen Elemente sicher keine echten „Spindeln" gewesen sein können, da letztere nach Marquis ausschliesslich im Frühjahr und Frühsommer im Blute anzutreffen sind.

Derjenige Forscher, welcher die erste sichere Auskunft über die Existenz und die Eigenschaften der typischen Spindelelemente gegeben hat, ist Vulpian[1]).

Er fand im Jahre 1877 im Blute von Rana viridis und temporaria unter den farblosen Zellen ausser den „leucocytes ordinaires" auch solche vor, welche (l. c. p. 1280/81) „un peu plus transparents, diffèrent évidemment des leucocytes. Ce sont de vraies cellules constituées par une substance plus transparente que celle des leucocytes, bien que vaguement grenue; pourvues ou non d'une membrane cellulaire, mais munies d'un seul noyau, assez volumineux: ce noyau ne s'aperçoit en général que d'une façon peu distincte avant l'emploi des réactifs. — Les cellules incolores dont il s'agit ne sont pas douées de la propriété d'émettre des prolongements sarcodiques. Elles sont les unes arrondies, sphéroidales ou légèrement aplaties, les autres ovalaires et nettement aplaties; il en est enfin de cette deuxième variété qui sont étirées en pointe à l'une des extrémités de leur grand axe ou aux deux extrémités de cet axe; elles ont dans ce dernier cas une configuration fusiforme. Aucune de ces cellules ne présente la moindre teinte analogue à celle des globules rouges." Alle diese Zellen, „cellules arrondies, ovalaires, en raquette, fusiformes", enthalten „un noyau globuleux, qui, souvent arrondi dans les cellules sphéroidales ou discoïdes, est ellipsoïdal dans un certain nombre de cellules ovalaires. Ce noyau, qui ne se voit tout à fait distinctement qu'après que la préparation a été traitée par une faible quantité d'eau, est muni d'un nucléole dans les cellules les plus petites; il en est dépourvu, en général, dans les cellules plus grandes. Au voisinage du noyau, la substance de la cellule est un peu granuleuse. — Quelques-unes des cellules incolores ovalaires ont des dimensions qui se rapprochent de celles de globules rouges ... (p. 1282). Lorsqu'elles ont atteint le volume des globules rouges, ou plutôt même un peu avant de l'avoir atteint, elles se colorent en produisant de l'hémoglobine et deviennent finalement de véritables hématies."

Diese vortreffliche Schilderung Vulpian's von der Morphologie der besagten Elemente wurde noch im selben Jahre durch die Untersuchungen von Hayem[2]) im Grossen und Ganzen bestätigt. Der letztere ergänzte dieselbe durch die Feststellung einer wichtigen Eigenschaft dieser von ihm sogen. „hématoblastes", nämlich der äusserst leichten Alteration ihres Protoplasmas und der dadurch bedingten grossen Klebrigkeit derselben, die bei Berührung mit Fremdkörpern und selbst untereinander besonders zur Geltung kommt. Diese Entdeckung gab Hayem den Anlass, diese feinen Hämatoblasten der oviparen Wirbelthiere in Analogie zu setzen mit seinen Hämatoblasten der viviparen Thiere, d. h. mit den unter verschiedenen Namen bekannten, jedoch selbst heute noch nicht völlig aufgeklärten Elementen im Blute der Säuger, welche Zimmermann als Elementarkörperchen, Robin als globulins und Bizzozero als Blutplättchen bezeichnet. Die Hayem'schen Hämatoblasten[3]) der Säugethiere kann man jedoch keinenfalls mit denen der oviparen Thiere zusammenwerfen, weil die hypothetischen Ursprungsgebilde der rothen Blutkörperchen bei ersteren Elemente darstellen, deren Zellennatur höchst problematisch erscheint(ja die meisten Autoren verwerfen rundweg eine derartige Annahme); eine solche muss aber unbedingt für Gebilde von der Be-

---

[1]) A. Vulpian, De la régénération des globules rouges du sang chez les grenouilles à la suite d'hémorrhagies considérables. Compt. rend. de l'Acad. d. sc. tome 84, 1877, p. 1279.

[2]) G. Hayem, Note sur les caractères et l'évolution des hématoblastes chez les ovipares. Gaz. méd. de Paris 1878, p. 15 et 43.

[3]) G. Hayem, Sur l'évolution des globules rouges dans le sang des animaux supérieurs. Ibid. p. 60.

deutung der Hämatoblasten postulirt werden, wofern man sich nicht zu dem Zugeständniss bequemen will, dass Virchow's berühmter Satz „omnis cellula e cellula" hinsichtlich der Entstehung der rothen Blutkörperchen beim Säugethiere, resp. Menschen ausnahmsweise keine Gültigkeit habe. Die Hämatoblasten bei den niederen Thierklassen sind dagegen wirkliche Zellen, und Hayem betont ausserdem im Gegensatz zu Vulpian, welcher sie von Leukocyten ableitet, ihre charakteristischen Eigenschaften, welche sie scharf von dieser Zellenart trennen.

Wenngleich nun Marquis gleich Hayem im Grossen und Ganzen mit der grundlegenden Vulpian'schen Schilderung der Spindelzellen übereinstimmt, so weicht er doch in einigen, allerdings wichtigen Einzelheiten von ihr ab. Am klarsten ergeben sich seine an den Zellen constatirten Verschiedenheiten von der Vulpian-Hayem'schen Auffassung aus folgender Zusammenstellung:

Spindelzellen

nach Vulpian-Hayem:	nach Carl Marquis:
Die jüngsten Zellen rund, von der Grösse der Leukocyten (Vulpian), mehr länglich (Hayem); die späteren Stufen ausgesprochen länglich-oval, ein Theil mit zugespitzten Enden (Spindeln), von fast der Grösse der rothen Blutkörperchen. Theilung nicht näher untersucht.	Durchschnittlich 3/4 so lang als die rothen Blutkörperchen, schlanke, platte Spindeln mit scharf zugespitzten Enden in den Frühstufen, späterhin abgerundet. Theilung durch Karyokinese: Tochterzellen rund, von der Grösse der Leukocyten.
Zellmembran meist nachweisbar. Anfangs farblos; die Hämoglobinimprägnation nimmt mit dem Wachsthum der Zelle zu.	Zellcontouren scharf, linienförmig. Sämmtliche Stufen hämoglobinhaltig, am geringsten in der Frühstufe, mit wenig Protoplasma. Die gelbliche Färbung geht im Präparat um so rascher verloren, je jünger die Spindel ist.
Protoplasma nicht amöboid, weniger granulirt und weniger glänzend wie bei den weissen Blutkörperchen. Ausserordentlich rascher Zerfall ausserhalb der Gefässe.	Protoplasma nicht amöboid, homogen, matt, nicht glänzend; im Präparat macht sich sehr bald eine leichte Granulirung bemerkbar, zuerst in der Umgebung des Kernes, rasch fortschreitend. Der körnige Zerfall der Zellen tritt am raschesten ein von allen übrigen Blutelementen.
Der einfache, ovale Kern sehr gross; bei den kleinsten Formen mit einem Nucleolus; späterhin Condensation.	Der einfache, ovale Kern nimmt anfangs den grössten Theil der Zelle ein, besitzt ein zartes Netzgerüst und einen Nucleolus im Ruhezustande. Mit Zunahme des Alters Condensation und Verkleinerung.

Im Anschlusse hieran und mit Zugrundelegung seiner eigenen Ergebnisse giebt Marquis eine Uebersicht über die im Ganzen wenig differenten Ansichten der Autoren aus den beiden letzten Decennien über die Spindelelemente des Froschblutes.

Stricker[1]) beobachtete im Jahre 1877 bei verschiedenen Zellformen der Maifrösche die Veränderungen, welche das Zellprotoplasma

[1]) G. Stricker, Beobachtungen über die Entstehung des Zellkernes. Wiener akad. Sitzungsberichte, mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse, Abth. III, Bd. 76, 1877, p. 7.

und die Kerne auf dem Objectglase erleiden, speciell bei den typischen Spindelzellen des circulirenden Blutes. Hierbei constatirte er deren leichte Alterationsfähigkeit; im übrigen machten diese Elemente auf ihn den Eindruck von Zellen „mit relativ grossem Kern und wenig Protoplasma", letzteres war meist farblos, doch gelang ihm in einem Fall die Beobachtung der Thatsache, dass der Zellleib einen deutlichen Stich ins Gelbröthliche aufwies. Stricker's Behauptung, dass die Spindelkörper sich zu beweglichen Zellen und freien Kernen umgestalten können, bewog Flemming (p. 312) 1878 seinen im Jahre vorher gethanen Ausspruch, dass die Spindeln Vorstufen der rothen Blutkörperchen darstellen, zurückzunehmen. Seine Beobachtungen gründeten sich auf den Befund am Salamander. Er constatirte aber eine auffallende Aehnlichkeit des Kerngerüstes der genannten farblosen Elemente mit dem der rothen Blutzellen.

Für farblose Zellen halten ferner folgende Autoren sämmtliche Stadien der Spindeln, nämlich Zahn, Ranvier, Westphal, Bizzozero, Löwit, Eberth, Schimmelbusch, Müller, Fusari, Mondino, Sala, Dekhuyzen; dagegen nur in den jüngsten Stufen Pouchet, Phisalix, Lavdowsky, Owsjannikow, Cuénot, Tornier und nach Beobachtungen an Vögeln Luzet. Die Literaturangaben für alle diese Autoren finden sich bei Marquis. — Die Behauptung, dass sämmtliche Stadien der Spindelelemente hämoglobinhaltig seien, wird unterstützt durch Beobachtungen von Aly[1]) und Eberth[2]). Beide stellten das constante Vorkommen nur gelb tingirter Spindeln im Knochenmarkzupfpräparat von Fröschen fest, hielten aber diese Elemente für weitere Entwickelungsstadien der hämoglobinhaltigen Zellen in Mitose. In der gemeinsam mit Schimmelbusch[3]) publicirten Arbeit giebt Eberth dagegen ganz im Gegensatz zu der zwei Jahre vorher vertretenen Ansicht an, dass die im circulirenden Blute vorgefundenen Spindelelemente farblose Gebilde darstellen; Eberth scheint demnach zwischen Spindel im Knochenmark und Spindel im Blute einen gewichtigen Unterschied stipuliren zu wollen, doch kann Marquis einen solchen nicht zugeben, denn ihm präsentirten sich die Spindeln überall stets mit denselben Charakteren. Nach der Ansicht des letztgenannten Forschers erklärt sich der Umstand, dass so wenige Forscher bisher den Hämoglobingehalt der Spindeln haben feststellen können, daraus, dass diese Gebilde dermassen zart sind, dass sie selbst nach Anwendung der sogen. indifferentesten Zusatzflüssigkeiten äusserst schnell Alterationen im chemischen und physikalischen Verhalten erleiden. Wenn M. Schultze's Ausspruch „es kommt Alles auf die Methode an" an und für sich schon für alle Untersuchungen am Blute gilt, so falle er besonders schwer ins Gewicht hinsichtlich der Feststellung der speciellen Eigenschaften der uns vorliegenden Elemente. Man müsse dabei erwägen, dass bis dato kein einziges Fixirungsmittel für Hämoglobin existirt, das allen Anforderungen genügt. Als relativ bestes habe sich das Sublimat er-

[1]) W. Aly, Ueber die Vermehrung der rothen Blutkörperchen bei Amphibien. Dissertation. Halle 1884.

[2]) C. J. Eberth, Ueber dasselbe. Fortschr. d. Med. Bd. 3, 1885, p. 1.

[3]) C. J. Eberth und C. Schimmelbusch, Ueber Thrombose beim Kaltblüter. Virchow's Archiv Bd. 108, 1887, p. 359.

geben, welches in Form der 3 %igen wässerigen Lösung Smiechowski[1]) sehr gute Dienste geleistet hat. Für die Untersuchungen von Marquis an den Jugendstadien der rothen Blutkörperchen erwies es sich als wenig brauchbar. Dieser Autor war demnach vorzugsweise auf die Untersuchung des frischen Objects angewiesen, und er hat hierbei die Bizzozero'sche Methode mit Anwendung der Methylviolettchlornatriumsolution als ein vorzügliches Mittel kennen gelernt, die vorliegende Frage der Entscheidung näher zu bringen; besonders der Methylviolettzusatz zur Verdünnungsflüssigkeit ist schon deshalb sehr glücklich gewählt, weil der Farbencontrast selbst zwischen dem lichtesten Gelb der jüngsten Spindelformen und der kaum merklich violett angedeuteten Färbung der umgebenden Flüssigkeit trotzdem deutlich in die Augen fällt. So war er in der Lage, genau die früheste Jugendform der Spindeln festzustellen. Als Kriterien dienten ihm 1. schwächste Hämoglobinfärbung; 2. schnellstes Erblassen des Protoplasmas; 3. am raschesten eintretender körniger Zerfall der Zelle; 4. grösste Kerndimensionen; 5. geringste Protoplasma-Umgrenzung.

Mitotische Theilung der Spindeln ist von Mondino, Sala und Fusari bereits früher sicher nachgewiesen worden; auch Marquis hat alle Stadien derselben (selbst ohne Essigsäurezusatz zum frischen Methylviolettkochsalzpräparat, deutlicher natürlich im gefärbten gehärteten Präparat) gesehen. Auffallend war ihm die Erscheinung, dass sogar im Stadium des Muttersterns die Zelle bisweilen ihre Spindelform nicht aufgegeben hatte, sondern, obwohl verbreitert, scharf zugespitzte Enden aufwies. Am häufigsten gelangte das Stadium der Tochtersterne mit mehr oder weniger vorgeschrittener Zelleinschnürung, resp. eben beendeter Zelltheilung zur Beobachtung. Offenbar werden die ihnen vorausgehenden Stadien in schnellerer Zeit durchlaufen und entziehen sich daher leichter dem untersuchenden Auge, wie es schon andere Autoren, z. B. Mondino und van der Stricht vermuthen. Im Verhältniss zur massenhaften Production von Spindeln mit nachfolgender directer Entwickelung zu rothen Blutkörperchen muss die mitotische Theilung als eine Erscheinung von mehr nebensächlicher Bedeutung für die Zellvermehrung aufgefasst werden, da die producirten Tochterzellen ganz gewaltig an Zahl hinter den älteren Spindelelementen zurückstehen. Die aus der Theilung hervorgegangenen jungen rothen Blutkörperchen entwickeln sich ebenfalls zu erwachsenen Zellen, unterscheiden sich aber durch die geringere Grösse und die erheblichere Hämoglobinfärbung von denen, welche aus den Spindeln direct hervorgegangen sind. Karyomitotische Theilungen fertiger farbiger Blutzellen bei Amphibien haben viele Histologen sicher constatirt: ich nenne z. B. Bizzozero, Torre, Peremeschko, Flemming, Pfitzner, Aly, Eberth, Török, Phisalix, Lavdowsky, Owsjannikow, Geelmuyden, Löwit, Müller, van der Stricht.

Marquis giebt am Ende seiner Arbeit als letzten Beweis dafür, dass die Spindelzellen das Jugendstadium der rothen Blutkörperchen, also die Erythroblasten im eigentlichen Sinne darstellen, eine kurze

[1]) A. Smiechowski, Ueber das erste Auftreten des Hämoglobins bei Hühnerembryonen. Dissertation. Dorpat 1892.

Aufzählung der sie von den weissen Blutkörperchen scharf unterscheidenden Merkmale:

Leukocyt:	Spindelzelle:
Grundform rund	Grundform spindelförmig
keine Membran	Zellcontour scharf, linienförmig
Protoplasma amöboid	Protoplasma nicht amöboid
homogen oder fein- und grobgranulirt	nur homogen
farblos	hämoglobinhaltig
Kern rund, polymorph, oft mehrfach	Kern oval, einfach
Kernmembran meist derb	Kernmembran zart
Kernchromatin klumpig, unregelmässig vertheilt, hie und da durch zarte Stränge mit einander verbunden.	zartes, regelmässiges Chromatinnetz mit rautenförmiger Anordnung der einzelnen Maschen.

Nach allem Angeführten sollte man kaum glauben, dass ich über die Spindelzellen noch etwas Weiteres würde beibringen können, und doch ist dies der Fall. Ich habe nämlich eine Art Spindelzellen bei meinen Fröschen beobachtet, auf welche die von Marquis gegebenen Angaben gar nicht passen, indem die meinigen zu ganz anderer Zeit auftreten als die meines Commilitonen, und indem ich von den meinen mit derselben Energie absolute Farblosigkeit behaupten muss, als Marquis von den seinen Hämoglobingehalt angiebt. Als ich schliesslich meine Spindeln Marquis am lebenden Frosche zeigte, gab er sofort zu, dass dies Gebilde seien, welche mit den seinigen nichts zu thun haben. Es müssen also zwei verschiedene Sorten von Spindeln angenommen werden. So wird es auch verständlich, dass Eberth zuerst mit Entschiedenheit die Spindeln für farblos und später als sicher hämoglobinhaltig bezeichnete. Er hatte eben das eine Mal meine Spindeln und das andere Mal die von Vulpian, Hayem und Marquis vor sich. Für meine Spindeln habe ich folgende Angaben zu machen, wobei ich jedoch vorher noch auf die Angaben von Stricker[1]) und von Löwit[2]) verweisen möchte.

Im Blut der April-, Mai- und Junifrösche habe ich sie nicht gesehen, bei Julifröschen nur ein einziges Mal an einem in den letzten Tagen des Monats gefangenen Thiere. Im August dagegen waren diese Spindeln so reichlich im Blut der Frösche vorhanden, dass bei einzelnen Exemplaren auf ein weisses Blutkörperchen etwa 3—4 Spindeln kamen, wobei die runden Leukocyten an Zahl sicher vermindert waren. Im September nahm die Anzahl der Spindeln wieder ab, im October waren sie nur sehr vereinzelt zu finden. Dieselben sind ganz farblos und typisch geformt. Je nach der Lage, in der sie sich dem Auge präsentiren, erscheinen sie verschieden gestaltet: von der Seite betrachtet haben sie die Form lang ausgezogener spitz zulaufender Spindeln, von der Fläche aus gesehen erscheinen sie längsoval, von der Spitze aus wie kurze gedrungene Spindeln; die grössten sind so lang wie die rothen Blutkörperchen, die kleinsten so lang wie der Durchmesser einer grossen weissen Zelle. Ihre Breite beträgt etwa den vierten Theil ihrer Länge. Die grössern der elliptischen Zellen sind

---

[1]) Wiener akad. Sitzungsbericht Bd. 76, 1877, Abth. II, p. 10.

[2]) Wiener akad. Sitzungsbericht Bd. 88, Abth. III und Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie Bd. 24, 1888, p. 192.

wasserhell, daher leicht zu übersehen, die meisten jedoch zeigen feine Granulirung, wobei die Granula Neigung haben, sich im Centrum der Zelle zu einigen Längsreihen zu ordnen und so an dem centralen Theil der Zelle eine leichte Längsstreifung hervorrufen. Ein Kern ist an denselben nicht zu sehen, was namentlich für die wasserhellen betont werden muss. Sie sind ebenso elastisch wie die rothen Blutkörper, haben Neigung aneinanderzukleben, haften jedoch der Gefässwand nicht an; auch zeigen sie mitunter ähnliche passive Gestaltveränderungen wie die rothen Zellen, namentlich falzt sich das eine Ende leicht zu einem Haken ein. Mit den weissen runden Zellen haben sie die Eigenschaft gemein, dass sie specifisch leichter sind als die rothen Blutkörper. Sie zeigen keine Spur von amöboiden Bewegungen, haften der Gefässwand nur sehr ausnahmsweise dauernd an, dann immer mit der Spitze, und wandern nie aus. Wegen ihres geringen specifischen Gewichts (sie scheinen noch leichter zu sein als die runden Leukocyten) halten sie sich wie die runden bei der nöthigen Stromverlangsamung immer in der farblosen Randzone auf, gleiten aber nie mit der Längsseite der Gefässinnenwand entlang, sondern überschlagen sich. Eine hochgradige Stromverlangsamung oder Wirbelbewegung des Blutes ist nicht nothwendig, um die Spindeln aus dem Axenstrom heraustreten zu lassen, worauf den Angaben von Eberth und Schimmelbusch gegenüber aufmerksam gemacht werden muss. Bei der Entleerung von Blut aus dem geschlossenen Gefässsystem werden meine Spindeln unnachweisbar, indem sie offenbar sehr rasch zerfallen oder ihre Gestalt ändern. Einen Uebergang der Spindelform ins Rundliche, was Löwit oft beobachtet hat, habe ich nur selten constatiren können.

Auf dem 1891 abgehaltenen Anatomencongress in Wien berichtete M. C. Dekhuyzen[1]) über Untersuchungen am Amphibienblut. Auf Grund sehr sorgfältiger Beobachtungen über die Morphologie der Blutzellen besonders beim Frosch gelangte dieser Forscher zu dem Resultate, dass es fünf „selbstständige“ Zellenarten im Blute dieser Thiere gebe, gekennzeichnet durch besondere sogen. „Leitmerkmale“ oder „Leiteigenschaften“, und zwar: 1. Erythrocyten (Chromocyten) und Erythroblasten, 2. feinkörnige Leukocyten und Leukoblasten, 3. grobkörnige Leukocyten und Leukoblasten (eosinophile Zellen), 4. Thrombocyten (Spindelzellen) und Thromboblasten, 5. Mastzellen oder Klasmatocyten. Ob meine Spindeln seinen Thrombocyten entsprechen, vermag ich nicht sicher anzugeben. Ich unterscheide im Froschblute ebenfalls fünf Zellenarten, nämlich 1. grosse hellgranulirte Zellen, 2. grosse dunkelgranulirte, 3. kleine hellgekörnte, 4. dunkelgekörnte Zellen, 5. Spindeln.

2. Einige allgemeine Bemerkungen über die Versuchsthiere.

Alle Entzündungsversuche wurden nur an Exemplaren von Rana temporaria gemacht und zwar an Winter- und Sommerfröschen; zum Studium des Einflusses des Chinins und der andern Stoffe auf die Aus-

[1]) Anat. Anzeiger Jahrg. 6, 1891, p. 220.

wanderung dienten nur letztere als Versuchsobjecte. Die Winterfrösche hatten im vortrefflich eingerichteten Aquarium des pharmakologischen Instituts überwintert, die immer frisch eingefangenen Sommerfrösche hatten höchstens 4 Tage im nämlichen Aquarium zugebracht, ehe sie zu den Versuchen verwendet wurden. Die Beobachtungen wurden nur am Mesenterium gemacht. Es ergaben sich im Laufe der Untersuchungen im Allgemeinen folgende Differenzen in Bezug auf die Versuchsthiere resp. ihr Mesenterium:

1. Das Gekröse des Winterfrosches hat ein bedeutend weniger entwickeltes blutführendes Capillarnetz als das des Sommerfrosches: während man beim ersteren eine grosse Anzahl enger, nur plasmaführender Kanäle das Mesenterium durchziehen sieht, in welche sich erst nach einiger Zeit die Blutkörper den Weg hineinbahnen, sind am Mesenterium des Sommerfrosches die Capillaren reichlicher entwickelt und alle Sitz lebhafter Circulation; aus diesem Grunde ist das in „Entzündung" versetzte Gekröse bei Sommerfröschen viel rascher mit ausgewanderten Zellen bedeckt als das der Winterthiere.

2. Bei Sommerfröschen (namentlich im Juni und Juli) findet man oft das frisch der Bauchhöhle entnommene Mesenterium bereits stark getrübt und von Leukocyten durchsetzt, ohne dass die Thiere durch auffälliges Verhalten eine Peritonitis vermuthen lassen. Bei Herbst- und Winterfröschen ist derartiges eine Seltenheit.

3. Die grosscalibrigen Mesenterialgefässe der Winterthiere entwickeln die bekannten ampullären Erweiterungen, wodurch eine Messung der Gefässbreite unmöglich wird. Bei Sommerfröschen bleibt der Gefässcontour immer geradlinig.

4. Bei den im Juni und Juli gefangenen Thieren beginnt die Auswanderung oft schon nach wenigen Minuten, im ungünstigsten Falle nach 1 Stunde, bei den Fröschen des August und September nach 2—7 Stunden. Es bestehen also ähnliche Differenzen unter den Ranae temporariae wie zwischen ihnen und den Esculenten.

3. Versuchstechnik.

Mit Vorliebe wurden männliche Exemplare benutzt, wobei auf möglichst gleiche Grösse und gleiches Gewicht geachtet wurde. Die Thiere wurden gewogen und dann mit Curare völlig bewegungslos gemacht; sie erhielten von der Curarelösung (1 : 1000) 0,1 ccm injicirt, wodurch nach 1—2 Stunden complete Lähmung auf 12—16 Stunden erzielt wurde. Nachdem die Herzthätigkeit regelmässig geworden, wurden die Thiere auf feuchtem Filtrirpapier auf den Rücken gelagert. Dann wurde mit feiner Pincette eine Hautfalte des rechten Seitenlymphsackes einige Millimeter vom Septum zwischen Bauch- und Seitensack erfasst und mit der Scheere angeschnitten; zeigte sich Blut, so wurde die Wunde mit der Pincette comprimirt, bis die Blutung stand. Darnach erfolgte Erweiterung des Hautschnittes fusswärts resp. kopfwärts je nach dem Verlauf der Gefässe. Die Bauchmusculatur wurde nicht eher gespalten, als bis die Hautwundränder und der Seitenlymphsack von Blutspuren gesäubert waren. Die Eröffnung der Bauchhöhle ist meist mit keiner Blutung verbunden. Thiere, die bei Herstellung

des Präparats mehr als 2 Tropfen Blut verloren hatten, wurden überhaupt nicht weiter benutzt, weil bei der so geringen Blutmenge des Frosches [1]) schon einige verlorne Bluttropfen die Wirkungen eines starken Aderlasses zur Folge haben, welche sich hauptsächlich in Gefässverengerung und enormer Blutstrombeschleunigung äussern. — Wird nach Eröffnung der Bauchhöhle die ventrale Wundlippe gelüftet, so liegt gewöhnlich der Uebergangstheil des Dünn- in den Dickdarm vor und man vermag leicht eine genügend grosse Dünndarmschlinge hervorzuziehen, wobei das unterste Dünndarmstück wegen seines langen Mesenterium am meisten den Anforderungen entspricht.

Der Frosch wurde dann auf dem Thoma'schen Objecttischchen für das Mesenterium, durch eine untergeschobene Korkplatte etwas erhöht, so auf den Bauch gelagert, dass die Bauchwunde in gleicher Höhe mit der Oberfläche des Objectglases oder etwas höher sich befand. Das Objecttischchen von Thoma [2]) erfüllt seinen Zweck vollkommen; doch ist zu beachten, dass die Korkstückchen die gleiche Höhe wie das dicke Objectglas haben: sind sie niedriger, so werden die Mesenterialgefässe kurz vor ihrem Herantritt an den Darm über dem scharfen Rand des Objectglases geknickt; dasselbe geschieht mit den grossen Gefässen an der Mesenterialwurzel, wenn die Bauchwunde tiefer zu liegen kommt als die Oberfläche des Glases. An solch einem fehlerhaften Präparat geht die Blutcirculation ganz unregelmässig vor sich, in ersterem Falle sammeln sich ausserdem in den aus dem Darm kommenden grössern Venen an der geknickten Stelle die Leukocyten zu einem weissen, das Gefässlumen fast obturirenden Haufen an, der zwar weggeschwemmt, aber nach wenigen Augenblicken von einem zweiten gefolgt wird, so dass in kurzen Intervallen ein grosser, aus Leukocyten bestehender Klumpen nach dem andern in den Venen das Gesichtsfeld passirt. Die Darmschlinge wurde mit einigen feinen Nadeln fixirt, wobei letztere möglichst nur die Serosa fassten. Aetzmittel wurden nicht benutzt.

Sofort nach Herstellung des Präparats wurde die Messung der Gefässweite (bei Objectiv A, Ocular 4 Zeiss) besorgt. Als Massstab diente hierbei ein in das Ocular eingefügter gewöhnlicher Ocularmikrometer. Darnach wurde mit der Irrigation mittelst 0,7 %iger Kochsalzlösung (Natr. chlorat. depur.) begonnen. Die Lösung muss peinlich sauber gehalten werden, da sich sonst die Zuleitungscapillare verstopft.

Stündlich wurde die Spülung auf wenige Minuten unterbrochen und Messung der Gefässweite immer an derselben Stelle besorgt, der Puls gezählt, sowie die Stromgeschwindigkeit, Randstellung der Leukocyten etc. abgeschätzt. Leider fehlt für die richtige Beurtheilung der Stromgeschwindigkeit ein sicherer und objectiver Massstab; ich orientirte mich in folgender Weise:

Die grösstmöglichste Stromgeschwindigkeit liegt dann vor, wenn in den Arterien und Venen die Stromesrichtung nicht zu erkennen ist,

---

[1]) Nach A. Gürber und J. Gaule (Dubois Reymond's Archiv 1889 p. 83 und Centralblatt für Physiologie von Exner und Gad 1889, Nr. 8, S. 1) beträgt die Blutmenge der R. temp. ca. 3 bis max. 4,2 % vom Körpergewicht.

[2]) R. Thoma, Beitrag zur mikroskopischen Technik. Virchow's Archiv Bd. 65, mit Abbildungen.

so dass man entweder die Blutsäule für ruhend hält oder sich in der Stromesrichtung irrt. In solchen Fällen legitimiren sich die Arterien durch ihre rhythmischen Locomotionen. Wird die Stromgeschwindigkeit geringer, so manifestirt sich dies durch die Möglichkeit, die Stromesrichtung in den grossen Gefässen zu erkennen; je mehr die Stromgeschwindigkeit abnimmt, desto deutlicher wird die Richtung kenntlich, bis bei einer bestimmten Stromverlangsamung die Arterien und Venen von continuirlichen, in letztern deutlich gestreiften homogenen Blutsäulen durchflossen werden, deren Stromesrichtung ohne Mühe erkannt werden kann. Die Contouren der rothen Blutkörper sind noch nicht zu erkennen. Sinkt die Stromgeschwindigkeit noch mehr, so bemerkt man in den Arterien eine herzsystolische Acceleration des Stromes, welche immer deutlicher wird; in der Diastole, wo die Blutwelle ausfliesst, bemerkt man dann kurz vor der Systole eine Andeutung der Contouren der rothen Blutkörper. In den Venen ist die Längsstreifung der Blutsäule deutlicher geworden und die Contouren der rothen Blutkörper, anfangs ganz schwach angedeutet, werden etwas deutlicher. Bei noch stärkern Graden der Verlangsamung wird die systolische Acceleration sehr deutlich, die diastolische Verlangsamung fällt sehr auf, in der Systole sind die Contouren der rothen Blutzellen angedeutet, in der Diastole deutlich. In den Venen sind die Contouren der rothen Zellen recht deutlich zu erkennen. Retardirt sich der Strom noch mehr, dann wird die systolische Beschleunigung weniger ausgiebig; in der Diastole bewegt sich das Blut nur träge vorwärts, bleibt wohl auch zu Ende derselben ganz stehen. In den Venen ist der Strom träger geworden, die Contouren der rothen Blutkörper ganz deutlich. Wenn endlich in den Arterien die Blutsäule sich nur noch bei der Systole vorwärtsbewegt, während der Diastole dagegen stillsteht oder rückfluthet, wenn in den Venen der Strom sich so träge dahinwälzt, dass ein Blutkörperchen mehrere Secunden braucht, um ein Gesichtsfeld (Obj. D) zu passiren, dann ist derjenige Grad von Stromverlangsamung gegeben, welcher in allen Fällen dem völligen Stillstand der Circulation kurz vorangeht. Dies ist die in groben Umrissen gezeichnete Stufenleiter, auf welcher das Absinken der Stromgeschwindigkeit in den Arterien und Venen bis zum Stillstand der Blutbewegung erfolgt.

Die Blutbewegung in den Capillaren [1]) des Mesenterium ist ziemlich unabhängig von der in den grossen Stämmen, was Schnelligkeit anlangt: zu einer Zeit, wo die grossen Gefässe fast Stillstand der Circulation zeigen, sieht man in manchen Capillaren noch die schönste Bewegung. Die Stromgeschwindigkeit in den Capillaren wurde nach der mehr oder minder leichten Sichtbarkeit der Contouren der rothen Blutkörper taxirt.

---

[1]) Als Capillaren sind hier diejenigen Mesenterialgefässe bezeichnet, deren Wandung so dünn ist, dass sie sich auch bei der starken Vergrösserung (Objectiv D) in Form einer sehr feinen haarscharfen Linie präsentirt. Bei Sommerfröschen sind die meisten Capillaren so breit, dass in denselben ein regelrechter Axenstrom mit hellen Plasmasäumen zu erkennen ist.

4. Beobachtungsresultate der gewöhnlichen Auswanderungsversuche am Mesenterium.

Es wurden im Ganzen mehr als 40 durch kein pharmakologisches Agens beeinflusste Entzündungsversuche gemacht, und zwar 20 davon nach einander; die übrigen wurden zwischen diejenigen Versuche eingeschoben, in deren Verlauf die Frösche einen pharmakologischen Stoff injicirt erhielten. Es ergaben sich aus diesen gewöhnlichen Versuchen mehrere interessante Thatsachen.

Was das Verhalten des Gefässkalibers anlangt, so liessen sich im Grossen und Allgemeinen ziemlich typische Verhältnisse constatiren. In allen Fällen erweiterten sich sämmtliche Gefässe in der kurzen Zeit von 3—15 Minuten, welche für Herstellung des Präparates verbraucht wurden, sehr stark, um sich nach Beginn der Irrigation wieder zu contrahiren; immer ergab die zweite Messung für Arterien wie Venen eine oft sehr beträchtlich geringere Anzahl von Theilstrichen als die erste. Diese primäre starke Dilatation, gleich gefolgt von einer primären oft beträchtlichen Contraction, ist eine constante Erscheinung. Nur bei einzelnen Septemberthieren blieb die Contraction aus, doch war dafür die primäre Dilatation nicht so beträchtlich. Nachher hatte das Gefässverhalten kein typisches Gepräge: bald erweiterten sich Arterien und Venen ganz allmählig wieder, mit vielfachen Schwankungen der Gefässbreite um 3—4 Theilstriche, bis gegen Ende des Versuchs (bei 8—14stündiger Beobachtungsdauer) beinahe diejenige Weite erreicht war, welche die Gefässe bei der ersten Messung gezeigt hatten; bald erweiterten und verengerten sich die Gefässe so, dass gegen Ende die Anfangsbreite noch lange nicht erreicht war. Aeusserst selten und nur ausnahmsweise überstieg gegen Ende des Versuchs der Werth des Gefässkalibers den anfänglichen. Am wenigsten zeigen die Mesenterialgefässe der Septemberfrösche Schwankungen der Gefässlichtung, am meisten diejenigen der Maithiere. Die Ursache liegt in einer Reihe von wenig bekannten Momenten.

Inconstant auch verhielt sich die Stromgeschwindigkeit. Schon gleich bei der ersten Messung wurden die weitgehendsten Verschiedenheiten gefunden. Das eine Mal ist bei der starken Gefässdilatation die Stromgeschwindigkeit sehr gross: die Erkennung der Stromesrichtung ist fast unmöglich; in den etwas breitern Capillaren schiesst die homogene, gelblichrothe, von hellen Plasmasäumen eingefasste Blutsäule mit gewaltiger Geschwindigkeit dahin und lässt den Contour nicht eines einzigen rothen Blutkörpers erkennen. Nach einer Stunde bereits ist die Richtung des Stromes in den grossen Gefässen deutlich kenntlich, in den Capillaren ist der Strom auch auffallend langsamer geworden und so bleibt die Geschwindigkeit des Blutumlaufes ohne nennenswerthe Schwankungen unverändert. In andern häufigern Fällen ist die Stromgeschwindigkeit bei der primären Gefässdilatation gering: man erkennt deutliche systolische Beschleunigung und diastolische Verlangsamung in Arterien und Andeutung der Contouren der rothen Blutkörper in den Venen und in allen Capillaren. Nach der Contraction der Gefässe ist die Geschwindigkeit vermehrt; man erkennt nur noch die Richtung des Stromes in Arterien und Venen, oder selbst diese

farblosen Plasmaschicht des Stroms und in ein Haftenbleiben derselben an der Gefässinnenwand: ersteres ist die Folge einer Stromverlangsamung, letzteres die Folge activer Vorgänge im Protoplasma der Leukocyten, welche ihre Adhäsion an der Gefässinnenhaut ermöglicht. Ich habe diese beiden Momente immer streng im Auge behalten und kann aus eigner Anschauung und Erfahrung das Folgende aussagen: das Erscheinen der Leukocyten in der plasmatischen Randzone der grossen Venen ist immer an einen gewissen Grad der Stromverlangsamung gebunden; es erfolgt nur dann erst, wenn diejenigen Stromverhältnisse vorliegen, bei denen die Stromesrichtung in Arterien und Venen ganz deutlich zu erkennen ist; unter diesen Umständen ist die farblose Randschicht des Venenstroms bereits erfüllt von Leukocyten, und dies verschwindet erst dann wieder, wenn der Venenstrom ungemein träge geworden ist, so dass eine secundenlange Zeit vergeht, ehe ein rothes Blutkörperchen in der Vene das Gesichtsfeld von Objectiv D passirt; dann ist der Plasmasaum verschwunden, dann sind eben die Leukocyten durch die rothen Blutkörper von der Wand abgedrängt. Das Erscheinen der Leukocyten an der Gefässinnenwand hört also bei einer Stromverlangsamung auf, welche vom Stillstand der Circulation nicht allzuweit entfernt ist.

Andere Verhältnisse liegen in dieser Beziehung in den Arterien vor. Es erscheinen die Leukocyten im farblosen Randsaum des arteriellen Stroms dann, wenn die systolische Acceleration und diastolische Verlangsamung sehr deutlich sind; aber auch hier nur während des diastolischen Ausfliessens der Welle, da die systolische Beschleunigung des Stroms die Leukocyten wieder in den Axenstrom hineinreisst. Welche Stromverlangsamung in den Arterien nöthig ist, um das Erscheinen der farblosen Zellen im farblosen Saum zu verhindern, konnte nicht constatirt werden. Ich komme auf die Arterien unten wieder zu sprechen.

Für das Haftenbleiben an der Wand der Venen ist die Activität der Leukocyten unerlässlich, denn nur der functionirende Leukocyt vermag der Innenhaut zu adhäriren (Thoma). Folgende Beobachtungen sprechen aber auch dafür, dass für das Haftenbleiben der Leukocyten die Beschaffenheit der Gefässinnenwand keineswegs gleichgiltig ist. In Venen, welche sich in ungenügender Weise erweitert haben, haften die der Innenwand entlang rollenden Leukocyten so gut wie gar nicht an[1]). Dieser Satz hat jedoch nur Giltigkeit für die ersten Stadien der „Entzündung", wenn man so sagen darf. Ist die „Entzündung" weiter vorgeschritten und hat aus der betreffenden Vene bereits zu einer Zeit, wo sie dilatirt war, Auswanderung stattgefunden, so haften die Leukocyten auch dann in ihr, wenn sie sich contrahirt. Aber auch trotz bestehender Dilatation bleiben die Leukocyten an der Veneninnenwand nicht dauernd haften; der Wandung entlang rollen ganze Schaaren von farblosen Blutkörpern, allein sie kommen kaum auf eine Secunde lang zur Ruhe und werden sofort wieder weggeschwemmt. Dies dauert 4 Stunden und mehr, und dann erst bemerkt man, wie die

---

[1]) Saviotti (l. c. p. 11) erklärt p. 618: „Die allgemeine Verlangsamung der Circulation allein ohne Veränderung in der Lichtung der Gefässe ist zum Entstehen von ordentlichen Randzonen nicht hinreichend."

Leukocyten allmählig mehr und mehr auf immer längere Zeit adhäriren, bis sie sich dauernd festgesetzt haben. Die ganze lange Zeit hindurch hat sich am Blutstrom absolut nichts geändert, und es ist natürlicher Weise kein einziger Leukocyt emigrirt. Diese Beobachtungen drängen zur Annahme, dass die activen Eigenschaften der Leukocyten allein diese nicht zur Adhäsion an normale Gefässwände befähigen, dass vielmehr eine dauernde echte Randstellung nur dann erfolgen kann, wenn durch irgend welche Veränderungen der Intima die Adhäsion zwischen ihr und Leukocyt gesteigert ist. Ob man sich diese Veränderung als Alteration der Gefässwand im Sinne Cohnheim's vorzustellen hat oder so, dass die stundenlang in Schaaren vorüberrollenden farblosen Zellen selbst die Intima chemisch verändern im Sinne von Binz, um sich auf diese Weise selbst den Boden für ihre künftige Niederlassung vorzubereiten, bleibt unentschieden.

Dasselbe, was eben für die Venen geschildert wurde, gilt mutatis mutandis auch für die Capillaren; es gilt aber auch nicht minder für die Arterien. Man sieht, wie bereits erwähnt, zur Zeit der diastolischen Verlangsamung des Arterienstromes Leukocyten auch in der farblosen Randschicht des letztern erscheinen und der Arterieninnenwand entlang rollen, um aber mit der nächsten anfliessenden systolischen Blutwelle wieder in den Axenstrom zurückgerissen zu werden, ein Spiel, das sich unter günstigen Umständen viele Stunden lang wiederholt und schliesslich sich der Beobachtung entzieht, weil die während dessen in hellen Haufen aus den Venen und Capillaren emigrirten farblosen Zellen das Mesenterium trüben und sich auch um die Arterien so dicht gruppiren, dass eine weitere Beobachtung der Vorgänge in ihnen unmöglich wird. Allein man ist trotzdem in vielen Fällen in der Lage, wenigstens das noch constatiren zu können, dass nach stundenlangem Vorüberrollen die Leukocyten auch der Arterienintima leichter adhäriren als zu Anfang, dass sogar einzelne farblose Zellen da und dort dauernd randständig sind und nicht mehr durch die systolisch anfliessende Blutwelle weggerissen werden. Was sich dann später unter der dichten Decke der Leukocytenhaufen noch weiter an den Arterien abspielt, lässt sich nur vermuthen, wie z. B., dass die Leukocyten endlich nach heissem Bemühen dauernd haften bleiben, und zwar nicht vereinzelt, sondern in ganz ebensogrosser Anzahl wie in den grossen Venen.

Ist in den grossen Venen eine dauernde Randstellung zu Stande gekommen, dann dauert es nur noch wenige Minuten, bis allerorten Auswanderung der farblosen Blutkörper erfolgt. Ueber den Auswanderungsprocess selbst, d. h. über die dabei zu beobachtenden Bilder weiss ich nichts Wesentliches zu sagen, das nicht schon in Wort und Bild dargestellt wäre; nur eine einzig gemachte Beobachtung kann ich hier zu registriren nicht unterlassen, die mir einen gewissen Werth zu besitzen scheint.

Eine mittelgrosse Rana temporaria des August von 42 g Gewicht, welche ca. 10 Tage in der Gefangenschaft zugebracht hatte, war um 10 Uhr Morgens in der beschriebenen Weise curarisirt und präparirt worden. Bei der ersten mikroskopischen Untersuchung des Mesenterium erwies es sich, dass in Arterien und Venen der Blutstrom vortrefflich circulirte, in den allermeisten Capillaren jedoch die Blutsäule in vollkommene Stase gerathen war, die sich nicht, wie sonst in dergleichen Fällen, mehr löste. Einige Injectionen von einer Lösung Chinidinum

sulfuricum 0,1 : 10,0 physiologischer Kochsalzlösung in den Rückenlymphsack des Versuchsthiers — es erhielt im Verlauf dreier Stunden 1 cg Chinidinum sulfuricum — brachte die nur träge Circulation in den übrigen Capillaren auch zum Stillstand, so dass im ganzen ausgebreiteten Mesenterialabschnitt nicht eine einzige Capillare gefunden werden konnte, in der man, der completen Stase wegen, auch nur den Contour eines einzigen rothen Blutkörpers hätte wahrnehmen können; auch in denjenigen Capillaren, welche dicht den grossen Gefässen entlang laufen und deswegen mitunter schwer sichtbar sind, war jede Blutbewegung ausgeschlossen. Gleichzeitig hatte das Mittel die Stromgeschwindigkeit so herabgesetzt, dass in den Arterien deutliche systolische Beschleunigung und diastolische Verlangsamung constatirt wurde, und dass in den Venen der Strom so langsam war, dass man die Contouren der rothen Blutkörper in ihnen ziemlich deutlich unterscheiden konnte. Trotz der mangelnden Circulation in den Capillaren wurde die Beobachtung fortgesetzt. Die Circulation blieb 9 Stunden ungeändert dieselbe und gewährte die Gelegenheit, das oben beschriebene Spiel der Randstellung farbloser Blutkörper in den Arterien zur Genüge zu verfolgen. Während die Randstellung in den grossen Venen sehr bald eingetreten war und auch die Auswanderung bald einsetzte, blieben die Verhältnisse in den Arterien durch 5 Stunden ziemlich unverändert; nur machte sich dann ein auffallend langes Haftenbleiben der Leukocyten an der Arterieninnenwand bemerkbar, so dass der grösste Theil derselben durch die systolisch anfliessende Blutwelle nicht mehr weggerissen wurde. Da dieses namentlich an einer ganz isolirt verlaufenden Arterie, in deren Nachbarschaft nur wenige den Venen entstammende Leukocyten constatirt werden konnten, aufs Deutlichste zu beobachten war, so wurde dieses Gefäss aufmerksam im Auge behalten: es handelte sich um eine der grössten Arterien, welche kurz vor dem Darm sich gablig theilte; vor der Chinidininjection betrug ihre Weite, vor der Theilungsstelle gemessen, 17 Theilstriche, nach derselben 22, ohne später Schwankungen ihres Kalibers erkennen zu lassen. Locomotionen waren an ihr nicht zu erkennen. Um 7 Uhr konnte bereits am Stamm der Arterie in der Nähe ihrer Theilungsstelle deutlich erkannt werden, wie ein farbloses Blutkörperchen zunächst mit einem Fortsatz an der Aussenfläche der Arterie erschien und im Verlauf einer halben Stunde sich völlig nach aussen durcharbeitete. Diesem folgten bald an mehreren Stellen zugleich andere, sowie auch an den beiden durch gablige Theilung hervorgegangenen Wurzelgefässen, und zwar so schnell, dass nach zwei Stunden die ganze Stammarterie und ihre beiden Zweige allseitig der ganzen Länge nach von einer fast ununterbrochenen Reihe dicht an einander gedrängter ausgewanderter Leukocyten besetzt war; an manchen Stellen war die Reihe doppelt, und die palissadenartige Anordnung der mit ihren Fortsätzen von der Arterie abstrebenden Leukocyten gewährte einen ganz eigenartigen Anblick. Verschiedene focale Einstellung der Arterie zeigte, dass dieselbe überall dicht von Leukocyten umgeben war. An den übrigen Arterien waren durchaus ähnliche Verhältnisse, nur nicht mit solcher Deutlichkeit, zu sehen. Leider konnte aus äusseren Gründen die Beobachtung nicht länger fortgesetzt werden. In den Capillaren hatte sich — um es noch besonders zu betonen — nirgends eine Strömung wieder hergestellt, und während der ganzen Beobachtungszeit war keine Auswanderung aus ihnen zu bemerken. Die Emigration aus den Venen war unterdessen ganz so wie in den übrigen Versuchen abgelaufen; die Diapedese aus den Capillaren mit stagnirendem Inhalt hatte ebenfalls Fortschritte gemacht.

Dieser Versuch scheint mir ein genügender Beweis dafür zu sein, dass die Auswanderung auch aus den Arterien stattfinden kann.

Von den p. 41 erwähnten fünf Zellenarten des Froschblutes zeigen alle mit Ausnahme der Spindeln amöboide Bewegungen. Am intensivsten bewegen sich die grossen leukocytischen Zellen, von denen wieder die hellgranulirten in ihren Bewegungen entschieden lebhafter sind als die dunkeln und von letzteren auch durch die Art der Fortsatzbildung unterschieden werden können: die Fortsätze der hellgekörnten sind lang und spitz zulaufend, die der dunkelgranulirten kurz, stumpf und ganz hell; erst später, wenn die dunkeln Körner in den Fortsatz hineingeströmt sind, wird letzterer ebenfalls dunkler.

Bei der Auswanderung entwickeln manche grosse dunkelgranulirte Zellen überhaupt keine Fortsätze, werden also einfach wie die rothen durch den Blutdruck durchgepresst und zwar mitunter im Laufe weniger Secunden. Die hellgekörnten, welche immer zu den ersten Emigratoren gehören, lassen immer die deutlichsten Eigenbewegungen erkennen, durchwandern manchmal gegen den Blutstrom grosse Strecken in den Capillaren und vermögen sogar um eine Ecke der Theilungsstelle zu biegen. Zur Emigration gelangen nur die grossen leukocytischen Zellen, niemals die kleinen, obwohl sie sich oft in grosser Zahl an die Gefässinnenwand anlegen. Dass dann weiter die grossen dunkelgranulirten oft mehr durchgepresst werden als activ durchwandern, wurde oben schon bemerkt.

An dieser Stelle endlich sollen die Ursachen kurz erwähnt werden, warum die Auswanderung sich in quantitativer Hinsicht bei verschiedenen Thieren so verschieden verhält. Im Allgemeinen tritt bei Junifröschen die Emigration ungemein rasch ein, oft nach wenigen Minuten, und geht so rasch und reichlich von Statten, dass nach ca. 10 Stunden das Mesenterium von einer dicken Leukocytenschicht bedeckt ist. Bei den Julifröschen tritt sie etwas später ein und erfolgt überhaupt (ceteris paribus) weniger massenhaft, bei August- und namentlich bei Septemberthieren vergehen oft 6 und mehr Stunden, ehe die Auswanderung beginnt. Die Ursachen dafür liegen in folgenden Momenten.

1. Vascularisation des Mesenterium. Bei den Winterschlaf haltenden Thieren, sowie bei denen, welche einige Wochen hungernd in der Gefangenschaft zugebracht haben, ist das Mesenterium weit weniger reichlich durch Capillaren vascularisirt als bei frisch eingefangenen Sommerexemplaren; die Capillaren bei jenen sind auch viel enger als bei diesen und enthalten weniger Blut. Dieser Umstand vermag die Differenzen in der quantitativen Auswanderung zwischen Sommerthieren und Winterfröschen zu erklären, verbreitet aber über die Verschiedenheiten der quantitativen Emigration unter den frisch gefangenen Sommerfröschen selbst kein Licht. Nicht unwichtig ist

2. die Anzahl der auswanderungsfähigen Leukocyten im Blut. Soweit es sich ohne angestellte Zählversuche beurtheilen lässt, müssen geradezu enorme Unterschiede in dieser Beziehung bei den einzelnen Individuen von R. temporaria obwalten. Zu dieser Annahme zwingt der Umstand, dass bei gleicher Stromverlangsamung und gleicher Dilatation der Venen bei einem Versuchsthier die Gefässinnenwand von dicht aneinandergedrängten Leukocyten ganz besät ist, während beim andern nur eine spärliche Menge farbloser Zellen unter den gleichen Umständen in der plasmatischen Randzone erscheint. Freilich gleichen sich diese Differenzen mit der Zeit aus. In dieser Hinsicht kann angegeben werden, dass die Frösche des August und September entschieden weniger Leukocyten besitzen als die des Juni und Juli. Ob auch die Energie der Eigenbewegungen der farblosen Zellen bei den einzelnen Individuen Schwankungen unterworfen ist, kann kaum unterschieden werden.

3. Die Geschwindigkeit des Blutstroms und die Leistung des Herzens spielen bekanntlich eine der Hauptrollen bei der Randstellung farbloser Zellen und der Auswanderung und vermögen die Emigration

zu verhindern oder zu unterbrechen (Thoma). Namentlich bei den Versuchsthieren des September und October vergehen selbst bei ungeschickter Herstellung des Präparats manchmal 6—7 Stunden, ehe die Stromgeschwindigkeit diejenige Verlangsamung erfährt, welche erst Randstellung der Leukocyten ermöglicht und einleitet.

4. Endlich ist die Widerstandsfähigkeit der Gefässe gegen krankmachende Einflüsse als eine wichtige Ursache zu bezeichnen, welche die Auswanderung so sehr zu beeinflussen im Stande ist. Wie erwähnt, kommen sehr häufig Fälle vor, und zwar meist im August und September, wo trotz reichlicher Anzahl von Leukocyten im Blut, trotz Venenerweiterung und geringer Stromgeschwindigkeit selbst im Verlauf mehrerer Stunden keine Auswanderung erfolgt oder nur eine unverhältnissmässig geringe. Es erklärt sich das zum Theil daraus, dass an den besagten Versuchsthieren die der Venenwand entlang rollenden farblosen Zellen nicht dauernd haften wollen, obgleich sie sehr energische active Locomotionen unter günstigen Umständen (in Capillaren) ausführen. Nimmt man an, dass die „entzündliche Alteration" der Gefässwand das Haftenbleiben der Leukocyten an der Gefässinnenhaut sehr begünstigt, wenn nicht gar erst ermöglicht, so ist dieses späte Eintreten einer dauernden, echten Randstellung und daher die verspätete Auswanderung der Leukocyten bei den Spätsommerthieren aus dem durch die Widerstandsfähigkeit der Gefässe bedingten späten Eintreten der Alteration zu erklären. Warum aber auch bei Erweiterung der Venen, bei Verlangsamung des Stroms in ihnen, bei Gegenwart der Alteration der Gefässwände und einer reichlichen echten Randstellung, die Auswanderung dennoch bei den Spätsommerthieren weniger reichlich ist als ceteris paribus bei denen des Juni und Juli, lässt sich schwer erklären. — Was für die Venen gesagt worden ist, gilt auch im Ganzen für Capillaren.

Vermag nun schon jedes einzelne dieser vier Momente für sich die Emigration zu beeinflussen, so können es Combinationen erst recht. Combiniren sich nun diese Momente in einer der Auswanderung ungünstigen Weise, wie dies thatsächlich bei Spät- und vereinzelt auch bei Frühsommerfröschen der Fall ist, so ist es selbstverständlich, dass selbst durch 24 Stunden hindurch eine nur ganz minimale Auswanderung zu beobachten ist und dass man leicht bei einiger Unachtsamkeit in die Lage sich versetzt sehen kann, an der Thatsächlichkeit der Auswanderung überhaupt zweifeln zu müssen. Ebenso kann man andrerseits aber auch bei Verkettung der Umstände in für die Emigration günstigem Sinne nach 8—10 Stunden bereits das Gekröse durch eine dicke Leukocytenschicht völlig getrübt finden, was bei den weitmeisten Versuchsthieren des Monat Juni in der That zu constatiren war.

Alle diese im Verlauf der Schilderung auf den vorigen Blättern markirten Momente sind von solcher Wichtigkeit, dass sie auch nicht für einen einzigen Augenblick ausser Acht gelassen werden dürfen bei der Beurtheilung, ob ein pharmakologisches Agens im Allgemeinen emigrationshemmend wirkt, und worauf diese Hemmung im Besondern zurückzuführen ist. Vernachlässigt man das hier Gesagte, so kommt man z. B. leicht in die Lage, constatiren zu müssen, dass in einer gewissen Anzahl von Versuchen das betreffende Mittel soviel mal

emigrationshemmend gewirkt hat und soviel mal ganz ohne Einfluss auf den Auswanderungsprocess geblieben ist, wo gleichwohl das Mittel völlig indifferent gegenüber dem Emigrationsprocess sich verhielt. Selbst angestellte Controllversuche würden nichts in solchem Fall beweisen. Ein Beispiel: zwei gleich grosse und gleich schwere männliche Frösche werden in gleicher Weise präparirt; Versuchsthier A erhält eine pharmakologische Substanz injicirt, das Controllthier B nicht. Ein Blick ins Mikroskop lehrt, dass die Circulation bei beiden gleich gut vor sich geht. Nach mehreren Stunden zeigt die Untersuchung beider Mesenterien, dass die Circulationsverhältnisse unverändert bei beiden geblieben sind, dass aber beim Controllthier B die Auswanderung massenhaft sich vollzogen hat, indess das Gekröse bei A völlig klar und fast frei von Leukocyten ist. Hieraus schliessen zu wollen, dass das pharmakologische Agens die Emigration bei A verhindert habe, wäre unrichtig; weil die für die quantitative Emigration massgebenden Details ganz ignorirt wurden, hat man übersehen, dass beim Controllthier B für die Auswanderung günstige, beim andern ungünstige Momente obgewaltet hatten. Und umgekehrt: wenn im genannten Versuch zufällig A als Controllthier benutzt worden wäre, so hätte es sich ergeben, dass beim Controllthier im Gegensatz zu B, welches das pharmakologische Agens injicirt erhalten hatte, die Auswanderung geringer war resp. ganz fehlte. In diesem Fall zu behaupten — es ist dies einmal wirklich geschehen — die betreffende Substanz hätte die Emigration gesteigert, wäre ebenfalls einfach ein Fehler.

In Bezug auf die Diapedese der rothen Blutkörper walten nicht minder weit gehende Differenzen ob.

In gewissen Versuchen gelingt es nur nach längerm Absuchen des Mesenterium ein eingeklemmtes rothes Blutkörperchen zu finden, in andern entwickelt sich in den Capillaren binnen einer Stunde und noch kürzerer Zeit eine so reichliche Fixation von rothen Zellen an den Innenwänden der Capillaren, dass in vielen der letztern für die Randstellung der farblosen einfach kein Platz mehr vorhanden ist. Die Fixation an der Gefässwand erfolgt entweder so, dass einzelne rothe Blutkörper räumlich von einander getrennt sind, wobei sie in der bekannten Weise durch ein mehr minder grosses durch die Gefässwand hinausgeschobenes Köpfchen verankert sind oder mittelst eines feinen in der Wand steckenden Fortsatzes haften; oder es haben drei und noch viel mehr rothe Blutkörper ihre Köpfchen so dicht bei einander durch die Wand gesteckt, dass es den Eindruck macht, als ob sie alle durch ein- und dieselbe Oeffnung hindurchschlüpfen wollten. Oft findet sich unter ihnen dann ein weisses Blutkörperchen, das aber unvergleichlich rascher seinen Durchtritt vollendet als seine trägen rothen Nachbarn. Häufig steckt ein rothes Blutkörperchen dicht neben einem weissen in der Wand, dann meist gekreuzt, so dass es den Anschein hat, als ob zwei Körperchen neben einander fixirt seien, deren eine Hälfte roth, deren andere farblos ist.

Mitunter kommt es vor, dass eine Stunde nach Vollendung des Präparats bereits ein massenhafter Austritt rother Blutzellen stattgefunden hat, während noch kein einziges farbloses Element emigrirt ist. Man findet in solchen Fällen makroskopisch manche Capillaren

auffallend verbreitert, an andern punktförmige Hämorrhagien. Dann liegen mikroskopisch betrachtet folgende Verhältnisse vor: der Aussenfläche der Capillaren dicht anliegend haften von Strecke zu Strecke ganze nur aus rothen Blutkörpern bestehende Haufen, deren Durchmesser den Querdiameter der Capillare um das 3—4fache übertreffen, und welche aus ca. 15—20 und noch mehr dicht aneinandergepressten Zellindividuen sich zusammensetzen. Diese homogenen gelbgrünlichen Haufen sind unreifen Himbeeren frappant ähnlich und sitzen den Capillaren rechts und links auf, nur durch kurze Zwischenstrecken von einander getrennt. An andern Haargefässen hat wiederum ein mehr diffuses Austreten von rothen Blutkörpern stattgehabt, so dass die Capillare zu beiden Seiten eingefasst wird von einem aus dicht gedrängten durchgetretenen Blutkörpern bestehenden Saum und ca. 3mal so breit erscheint, als sie in Wirklichkeit ist. Ein solcher so auffallend reichlicher Durchtritt von rothen Blutkörpern findet nur — was ausdrücklich bemerkt werden muss — aus solchen Capillaren statt, in denen der Blutstrom, ohne jede Veränderung erlitten zu haben, eine so reissende Geschwindigkeit hat, dass von einer Randstellung von Leukocyten nicht die Rede sein kann. Solche Fälle beweisen, dass die Diapedese durchaus nicht n u r an solchen Stellen der Gefässwand stattfindet, wo vorher farblose Blutzellen emigrirt sind.

Wie immer die Blutkörperchen durchgetreten sein mögen, rasch oder langsam, einzeln oder in Gruppen, sie haben regelmässig ihre ursprüngliche ovale Form gänzlich eingebüsst und erlangen sie nie wieder zurück; draussen angelangt, ist aus der zierlichen ovalen Scheibe ein zerknittertes, verbogenes, vielfach eingekerbtes Klümpchen geworden, das nur noch durch seine intensive Färbung seine Herkunft verräth: die Passage des rothen Blutkörperchens durch die Gefässwand hat seine Zellstructur schwer geschädigt.

Einige Erscheinungen, die sich auf die Randstellung der rothen Zellen beziehen, sind noch zu erwähnen. Man findet bisweilen in Capillaren, wo wegen der rapiden Stromgeschwindigkeit nur selten ein Leukocyt mit der Innenwand einige Zeit in Contact bleiben kann, dass plötzlich da und dort ein rothes Blutkörperchen aus dem Axenstrom hinaus und brüsk an die Wand geworfen wird; die meisten werden fast noch im selben Moment wieder hinweggerissen, andere aber, die mit breiterer Basis aufschlugen, bleiben an derselben Stelle dauernd kleben und entsenden in Bälde nach aussen einen Knopf, womit dann ihr Durchtritt ebendaselbst garantirt ist. Der noch innerhalb der Capillare steckende grössere Theil wird dann oft zwischen Gefässwand und strömender Blutsäule so zusammengedrückt und ausgezogen, dass seine Breite nur den fünften Theil der gewöhnlichen ausmacht und die Länge dementsprechend vermehrt ist. Ein solcher Modus des Haftenbleibens der rothen Blutkörper stimmt mit dem der farblosen fast ganz überein. — Noch ein Ereigniss: dort wo eine Capillare sich theilt, schlagen jeden Augenblick rothe Blutkörper auf die gegen die Theilungsstelle gerichtete spitz einspringende Kante auf und erleiden hier die bekannten zwerchsackförmigen Gestaltveränderungen: eine Zeit lang schwankt ein solches oft sehr stark gedehntes rothes Blutkörperchen nach rechts oder links, bis die Strömung nach einer Richtung Uebergewicht bekommt und das Körperchen mit sich

führt. Dies geschieht, nicht ohne dass dasselbe eine ganze Strecke lang dicht der Wand anliegend hinabgleitet, indem es die Wandung mit ganzer Breitseite berührt; hierbei bemerkt man, wie das Körperchen plötzlich mit einem Ruck auf dem Wege innehält, sich einmal überschlägt, der Wand mit seinem früher vorangehenden Ende adhärirt und fast im selben Moment bereits draussen ein Köpfchen besitzt. Dieser Modus der Randstellung rother Blutkörper ist nur an Capillaren mit relativ geringer Stromgeschwindigkeit zu beobachten und auch dann auffallender Weise sehr selten.

Mit ganz besonderer Vorliebe entwickelt sich die randständige Fixation der rothen Blutkörper in solchen Capillaren, in denen die Blutsäule, wenn auch nur auf wenige Minuten in Stase gerathen war, eine Beobachtung von Saviotti, die ich bestätigen kann. Es kommt, wie gesagt, mitunter vor, dass beim Ausbreiten des Mesenterium auf dem Objectglas die Blutsäule fast sämmtlicher Gekröscapillaren in Stase geräth. Löst sich letztere nun — und das erfolgt in den meisten Fällen in wenigen Minuten — und gewinnt der Blutstrom seine gewöhnliche Schnelligkeit wieder, so bemerkt man in allen diesen Capillaren eine ununterbrochene Reihe von rothen Blutkörpern, welche mittelst einer in der Wand steckenden Spitze fixirt sind und sich an manchen Stellen dachziegelartig decken.

Sehr auffallend ist es, dass die Diapedese, wie erwähnt, in manchen Versuchen sehr reichlich eintritt, in andern so gut wie ganz ausbleibt. So giebt auch Zahn an, bei seinen Versuchen nirgends Diapedese beobachtet zu haben. Welches die Ursachen dieses inconstanten Verhaltens der Diapedese sein mögen, lässt sich nicht ohne Weiteres feststellen; nur auf einen Umstand erlaube ich mir aufmerksam zu machen. Es gelingt nämlich durch die Art und Weise der Befestigung der Darmschlinge auf dem Thoma'schen Objecttischchen die Diapedese zu vermehren oder zu vermindern: breitet man über das Objectglas eine lange Darmschlinge und wartet, bis der Darm durch Contraction sich in der Richtung seiner Längsaxe verkürzt hat, ohne sich dabei in die Bauchhöhle des Versuchsthiers zurückgezogen zu haben, und fixirt die Schlinge erst jetzt durch die Nadeln, so erfolgt im Laufe des Versuchs die minimalste Diapedese, mitunter überhaupt keine. Wird dagegen eine kurze Darmschlinge hervorgezogen, die erst gereckt werden muss, ehe sie das Objectglas umgreifen kann, so erfolgt nach der Befestigung an den Korkstücken die reichlichste Diapedese, die man überhaupt sich denken kann. Die stärkere Zerrung des Mesenterium in der Richtung der Darmaxe scheint in letzterm Fall massgebend zu sein, dass hier eine starke Diapedese sich vollzieht, während sie in ersterem Falle auf ein minimales Mass beschränkt bleibt, ohne dass die Circulation in den Capillaren in beiden Fällen erkennbare Unterschiede aufweist. Steht hingegen das Mesenterium unter einer starken Spannung in der Richtung der Mesenterialachse, so ist eine heftige Störung des Blutumlaufes, oft sogar völliger Stillstand der Circulation die Folge.

Ob auch die Emigration in gleicher Weise beeinflusst werden kann, blieb unentschieden; für die Diapedese konnte jedoch dieser Einfluss der Darmreckung, die ja auch aufs Mesenterium rückwirken muss, vielfach erwiesen werden.

5. Versuche mit Chinin.

Die in der beschriebenen Weise präparirten Thiere erhielten im Verlaufe des Versuchs von einer 1%igen Lösung Chininum muriaticum mehrmals kleine Quantitäten in den Rückenlymphsack mittelst der Overlach'schen Spritze injicirt. Als Lösungsmittel diente theils destillirtes Wasser, theils 0,5%ige Kochsalzlösung. Die Anzahl der Injectionen und die jedesmalige Dosis wurde je nach Umständen bemessen.

Von den angestellten 25 Versuchen seien nur einige hier angeführt; über die andern wird dann summarisch berichtet werden.

Versuch I vom 4. VI. 1892. Mittelgrosse männliche Rana temporaria von 40,0 Gewicht. Blutlose Präparation. Die Zahlen der horizontalen Columnen drücken die gleichzeitig gemessene Lichtung verschiedener mit a, b, c, d, e, f bezeichneten Gefässe aus, die der verticalen Columnen die Lichtung derselben zu verschiedener Zeit.

Zeit	Breite in Theilstrichen						Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arter.		Venen					
	a.	b.	c.	d.	e.	f.		
8 h	23	22	28	28	30	26	60	Vascularisation des Mesenterium sehr reichlich. Stromesrichtung in Arterien und Venen leicht zu unterscheiden; in den Capillaren der Strom theils reissend schnell, so dass man nur einen von schmalen hellen Säumen eingekanteten gelbgrünlichen Streifen dahinziehen sieht, theils langsamer, wobei man die Contouren der rothen Blutkörper leicht oder schwieriger erkennt. In den grossen Venen hält sich der Innenwand entlang eine Unzahl Leukocyten auf, von denen die meisten bereits dauernd haften. Auch in vielen Capillaren haften lebhaft sich bewegende farblose Zellen fest. Binnen wenigen Minuten beginnt die Auswanderung an allen Ecken und Enden, namentlich aus den grossen und kleinen Venen. Nirgends rothe Blutkörper fixirt. Injection von 3 mg Chinin. mur. in aq. dest. in den Rückenlymphsack.
9 h	23	20	27	25	30	22	62	Alles unverändert. Emigration überall im Gang. Einklemmung vieler rother Blutkörper, beginnende Diapedese.
10 h	19	20	27	27	30	25	60	Alles unverändert, nur Zunahme der Emigration und Diapedese. Injection von 5 mg Chinin. mur. in aq. dest.
11 h	24	22	28	29	31	25	60	Strom in Arterien und Venen unverändert. Randstellung in Venen reichlich, doch haften die Leukocyten schwerer, ebenso auch in den Capillaren, woselbst der Strom weniger rasch ist. Die farblosen Zellen sind unverändert, ihre Bewegungen entschieden schwächer. Auswanderung fast gar nicht vermehrt, Diapedese etwas fortgeschritten.
12 h	24	24	33	34	35	30	58	Strom in Arterien und Venen etwas langsamer; man bemerkt in ersteren die systolische Stromesbeschleunigung, in letzteren eine Andeutung

Zeit	Breite in Theilstrichen						Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arter.		Venen					
	a.	b.	c.	d.	e.	f.		
								der Contouren der rothen Blutkörper: in fast allen Capillaren die Contouren der rothen Zellen sichtbar. Reichliche Randstellung der Leukocyten in den Venen; doch haften dieselben nur sehr schwer und nicht dauernd, ebenso in den Capillaren. Die farblosen Zellen sind der Structur nach unverändert, aber träge in ihren Bewegungen, manche vollkommen rund. Die Emigration hat nicht zugenommen, die früher emigrirten kriechen lebhaft. Diapedese nicht vermehrt.
1 h	24	24	38	34	35	28	60	Stromgeschwindigkeit im Ganzen unverändert, ebenso die Randstellung; nur einige Capillaren weisen Stillstand der Blutbewegung auf. Emigration hat etwas zugenommen, ebenso die Diapedese. Injection von 2 mg Chinin. mur.
2 h	22	23	37	33	35	28	60	Stromgeschwindigkeit in den meisten Arterien unverändert, in einigen langsamer. Venen- und Capillarstrom unverändert. Randstellung und Haftungsfähigkeit der Leukocyten vermindert. Ihre Anzahl im Blut anscheinend geringer als früher. Auswanderung hat nicht zugenommen. In den meisten Capillaren mehr rothe eingeklemmt als weisse randständig. Die meisten Leukocyten bewegungslos. Mesenterium völlig klar.
3 h	22	22	40	33	35	29	56	Die systolische Acceleration des Stromes in allen Arterien deutlicher, in den Venen sind die Contouren der rothen Blutkörper noch deutlicher kenntlich. Die Capillarcirculation unverändert. Randstellung in den Venen noch geringer, die Leukocyten haften fast gar nicht, obgleich, wie aus den Capillaren ersichtlich, nicht alle farblosen Zellen rund und bewegungslos sind, vielmehr einige noch amöboide Bewegungen, aber sehr schwache erkennen lassen. Emigration nur minimal zugenommen. Einige Nervenfasern zeigen spindelförmige Anschwellungen und Zerklüftung des Marks. Das Mesenterium klar.
4 h	22	22	42	34	36	29	52	Strom stärker verlangsamt: in den Arterien die Acceleration und diastolische Verlangsamung deutlich, während letzterer die Contouren der

rothen Blutkörper sichtbar. In den sehr dunklen Venen der Strom langsamer; man erkennt die Contouren der rothen Blutkörper ziemlich leicht. Mässige Randstellung in den Venen, die Leukocyten haften immer noch schwer; in den Capillaren, in denen die Circulation vortrefflich ist, haften die Leukocyten leichter, die Anzahl der völlig runden und bewegungslosen farblosen Zellen hat sich vermindert. Die Auswanderung hat nur geringe Fortschritte gemacht, dagegen hat die Diapedese eine so grosse Vermehrung erfahren, dass manche Capillaren doppelt so breit erscheinen. Die Nachbarschaft der grossen Venen fast frei von ausgewanderten Zellen, so dass die Gefässcontouren fast haarscharf sind. Nur da und dort finden sich im Gewebe einige Gruppen ausgewanderter lebhafter Leukocyten, sonst sind ganze Gesichtsfelder völlig frei von Wanderzellen (Objectiv D), oder beinahe frei (Objectiv A). Makroskopisch ist das Mesenterium vollkommen klar und unterscheidet sich nur durch die stärkere Röthung seiner Darmschlinge von einem völlig normalen. Nirgends auch nur eine Spur eines membranösen Belages. Von 4—8 Uhr Abends wird die Berieselung unterbrochen und das ganze Präparat unter einer Glasglocke in feuchter Atmosphäre aufbewahrt. Um 8 Uhr

ist der Puls 54, die Weite der Arterien beträgt 18 und 16, die der Venen 33, 34, 26 Theilstriche; obgleich die Messung gelingt, ist das Resultat nicht mehr ganz genau, weil die grossen Gefässe von dichtgedrängten Wanderzellen stark verschleiert werden. Der Arterienstrom ist noch langsamer als um 4 Uhr: man erkennt sowohl während der Systole als während der Diastole die Contouren der rothen Blutkörper, ebenso wie auch in den Venen deutlich. Mehrere Capillaren zeigen stasirte Blutsäulen; in den anderen ist die Circulation befriedigend. Die Randstellung in den Venen ist reichlich, die Leukocyten haften durchaus dauernd. Die Emigration hat gegen früher mächtig zugenommen, namentlich sind die von den Capillaren gebildeten Maschennetze völlig erfüllt von emigrirten Zellen. In der Umgebung derjenigen Capillaren, deren Blutsäule in Stase gerathen, sind nur wenig Leukocyten vorhanden, dagegen viele Trümmer von rothen Blutkörpern. Makroskopisch ist das Mesenterium trübe, der Darm geschwellt, dunkelroth.

Die Hemmung der Auswanderung in diesem Versuch ist augenscheinlich. Nach den Auspicien, welche man um 9 Uhr Morgens der Auswanderung hatte stellen können, hätte man das Mesenterium um 4 Uhr bereits völlig getrübt erwarten müssen, falls kein Chinin dem Thier injicirt worden wäre; statt dessen war um diese Zeit das Gekröse noch gänzlich klar. Dass die Circulationsstörung absolut nichts mit der Emigrationshemmung in diesem Fall zu schaffen hatte, ersieht man daraus, dass von 4—8 Uhr die Auswanderung stark zugenommen hatte, obgleich noch stärkere Circulationsstörungen während dieser Zeit sich entwickelt hatten. Sicherlich ist die Emigrationsbehinderung auf die Lähmung resp. Schwächung der Leukocyten in ihren activen Formveränderungen zurückzuführen, wahrscheinlich auch auf ihre verminderte Anzahl, was beides auf die Rechnung der Chininwirkung geschrieben werden muss. Dass auch die durch Chinin erzeugbare Verdichtung der Gefässwände (Pekelharing, Disselhorst) dazu beigetragen, lässt sich weder behaupten noch verneinen; die reichliche Diapedese würde vielleicht dagegen sprechen, die bis 4 Uhr ausgebliebene Schwellung der Darmschlinge dafür. — Von Nebenwirkungen des Chinins waren zu constatiren: Neigung der Arterien zur Erweiterung, beträchtliche Dilatation der Venen und eine Herabsetzung der Pulszahl. Während die Wirkung auf Herz und Venen eine dauernde war, ging der Einfluss des Mittels auf die farblosen Zellen und die Arterien gegen Ende des Versuchs ganz zurück, war also vorübergehend.

Versuch 2 vom 7. VI. 1892. Mittelgrosse, männliche Rana temporaria von 40,0 Gewicht. Präparation blutlos gelungen.

Zeit	Breite in Theilstrichen						Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen				
	a.	b.	c.	d.	e.	f.		
10 h	20	16	21	19	18	24	62	Rasche Circulation: die Richtung des Stromes in Arterien und Venen eben erst kenntlich. In den Capillaren die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet; es sammeln sich in wenigen Minuten zahlreiche Leukocyten in ihnen an, welche rasch haften bleiben und sehr lebhaft sind. Auch in Venen, in welchen die Circulation sofort langsamer wird, bildet sich rasch reichliche Randstellung, und die farblosen Zellen haften grösstentheils leicht. Das Mesenterium sehr reichlich vascularisirt. Die Auswanderung beginnt nach 15 Minuten. Injection von 3 mg Chinin. mur., gelöst in Kochsalzsolution.

Zeit	Breite in Theilstrichen						Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen				
	a.	b.	c.	d.	e.	f.		
11 h	18	16	21	21	16	25	62	Richtung des Stromes in Arterien und Venen ganz leicht zu unterscheiden. Capillarcirculation unverändert. In Venen reichlichste Randstellung von Leukocyten, welche fast alle dauernd fixirt sind. In vielen Capillaren mehr rothe als weisse Zellen fixirt. Emigration überall aus Venen und Capillaren im Gang. Injection von 2 mg Chinin. mur. in den linken Oberschenkellymphsack.
12 h	18	19	22	23	19	25	62	Arterienstrom ein wenig langsamer: man erkennt eine eben merkliche systolische Beschleunigung; Venenstrom unverändert, Randstellung in ihnen unverändert, nur haften viele Leukocyten nicht so fest; auch in den kleinen Venen und Capillaren werden die farblosen Zellen leichter als vorher weggerissen, bei einigen fehlen die amöboiden Bewegungen ganz, sind aber sonst in ihrer Structur nicht alterirt. Emigration hat nicht zugenommen! Diapedese etwas vermehrt.
1 h	17	19	22	22	18	23	60	Sämmtliche Verhältnisse dieselben, nur hat die Emigration etwas zugenommen; man sieht aber an den durchtretenden weniger energische Bewegungen als sonst. Injection von 6 mg Chinin. mur. in den Rückenlymphsack.
2 h	20	19	25	25	18	25	54	Stromgeschwindigkeit verringert: in den Arterien ganz deutliche systolische Beschleunigung, während der diastolischen Stromesverzögerung sind die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet zu erkennen; in Venen die Contouren der rothen Zellen ebenfalls angedeutet, in den Capillaren leichter zu erkennen. Die Leukocyten in der Randzone des Venenstroms haften fast gar nicht, ebenso die farblosen Zellen in den Capillaren; sehr viele Leukocyten dunkelgekörnter als normal, rund, ohne Spur amöboider Bewegung; andere farblose Blutkörper sind hell und regungslos mit kreisrunden, wasserhellen, bläschenförmigen Vacuolen, welche in manchen Zellen zu 3—6 Stück vorhanden sind. Wieder andere sind hell, vacuolenhaltig, aber träge beweglich. Emigration hat sehr wenig zugenommen, die jüngst durchgetretenen sind kugelrund, ohne Bewegung, indess die alten Emigranten lebhaft dahinkriechen. Diapedese vermehrt.
3 h	20	19	22	25	22	25	52	Stromverhältnisse unverändert bis auf einige Capillaren, in denen die Blutsäule steht oder in Stasis gerathen ist. Die Leukocyten haften in Venen und Capillaren fast gar nicht mehr, sind alle ohne active Bewegung, die Zahl der vacuolenhaltigen Zellen ist vermehrt; die Anzahl der farblosen Blutkörper überhaupt deutlich vermindert. Keine weitere Emigrationszunahme, dagegen Vermehrung der diapedisirten rothen Zellen.
4 h	18	20	20	28	22	28	50	Strom langsamer: in Arterien deutliche systolische Acceleration und diastolische Verlangsamung, während ersterer die Contouren der rothen Blutkörper leicht angedeutet, während letzterer deut-

Zeit	Breite in Theilstrichen						Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen				
	a.	b.	c.	d.	e.	f.		
								lich; auch in Venen der Strom träger, ihr Blut dunkler als das arterielle. Noch in einigen weiteren Capillaren die Blutsäule in Stase. Die farblosen Zellen im Randstrom der Venen haften der Innenwand nicht an, ebenso nicht in den Capillaren, oder in letzteren nur schwer; in einem Haargefäss haften viele Leukocyten dicht neben einander fest, alle haben helle Vacuolen. Die Emigration hat nur ganz minimal zugenommen; die jüngst durchgetretenen kugelrund, vacuolenhaltig, manche mit trägen Formveränderungen; die früher emigrirten Zellen alle sehr activ, aber ohne Vacuolen. Diapedese vermehrt, namentlich aus den Capillaren mit Stase.
5 h	18	20	20	28	21	28	50	Alles im Ganzen unverändert, nur hat die Anzahl der Leukocyten wieder etwas zugenommen, wobei einige träge Formveränderungen zeigen; die Zahl der vacuolenhaltigen Zellen vermindert; die meisten aber noch rund und regungslos. Keine Vermehrung der Emigration, Zunahme der Diapedese, so dass die Anzahl der diapedesirten rothen Zellen grösser ist als die Zahl der emigrirten farblosen. Mesenterium völlig klar.
6 h	20	18	22	26	22	27	49	Strom unverändert. Die Leukocyten in Venen und Capillaren haften schon besser als vorher; einige farblose Blutkörper wieder normal beweglich. Emigration hat sichtlich zugenommen, doch haben die emigrirten nur schwache active Formveränderung. Diapedesis nicht vermehrt.
7 h	22	20	25	30	20	25	50	Allgemeine Stromverlangsamung: die Arterien zeigen diastolischen Stillstand und Rückfluss der Blutsäule, die sich nur bei der systolischen

Strombeschleunigung vorwärts bewegt. In den Venen das Blut sehr dunkel, der Strom ungemein träge und schleichend, die Contouren der rothen Blutkörper ganz deutlich. Die Capillaren in Stillstand oder Stase, oder es fliesst die Blutsäule in ihnen sehr träge. In Venen keine Randstellung von Leukocyten; von Emigration ist nur sehr wenig zu merken, aber entschieden hat sie zugenommen; die ausgewanderten Körperchen sind recht lebhaft. Die Diapedese vermehrt.

Nur die grossen Venen und zum Theil auch die kleinen sind etwas dichter von Leukocyten umgeben, die so ihre Grenzen zwar verlegen, aber nicht völlig unsichtbar machen; die Contouren der meisten Capillaren, namentlich derjenigen mit erhaltener Strömung, haarscharf, nur die in nächster Nachbarschaft der Darmschlinge befindlichen von Leukocyten zum Theil verdeckt. Das Mesenterium zwar von lebhaften Leukocyten durchsetzt, jedoch bloss so, dass einige Gesichtsfelder (Objectiv D) spärliche Leukocyten aufweisen. Makroskopisch ist das Gekröse nur an einzelnen Stellen etwas trübe, an anderen dagegen klar und spiegelnd. Die Darmschlinge stark geröthet, aber nur sehr mässig geschwollen.

Auch in diesem Versuch, wo ohne Chinininjectionen das Mesenterium, der anfangs stellbaren Prognose gemäss, um 7 Uhr etwa hätte von einer dichten Leukocytenschicht bedeckt sein müssen, hatte das Chininum muriaticum die Auswanderung deutlichst verhindert, und zwar sicher durch Lähmung der Leukocyten, dem Anschein nach auch durch Verminderung ihrer Anzahl und endlich vielleicht auch durch Hemmung resp. Beseitigung der entzündlichen Alteration der Gefäss-

wände. Auffallend waren in diesem Versuch die besonders dunkel granulirten Leukocyten, sowie diejenigen, welche die so auffälligen, hellen Vacuolen zeigten. Diese bläschenähnlichen Gebilde fanden sich sowohl in hell- als in dunkelgranulirten Leukocyten. Von Nebenwirkungen waren zu constatiren: Erweiterung der Arterien (nicht sehr überzeugend allerdings) und namentlich der Venen, sowie Verlangsamung der Pulsfrequenz.

Versuch 3 vom 14. VI. 1892. Grosser, sehr muskulöser Frosch von 65,0 Gewicht. Präparation nicht ganz blutlos.

Zeit	Breite in Theilstrichen						Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen				
	a.	b.	c.	d.	e.	f.		
11 h	16	15	16	16	15	20	55	Mesenterium sehr reichlich durch Capillaren vascularisirt. Die Stromesrichtung in Arterien und Venen leicht zu erkennen. Lebhafte Capillarcirculation. Es entwickelt sich binnen wenigen Minuten sehr reichliche Randstellung in Venen und Capillaren; die Leukocyten haften leicht und sind sehr beweglich. Die Emigration beginnt. Injection von 6 mg Chinin. mur., in Aq. dest. gelöst.
12 h	21	15	14	14	11	15	55	Arterieller und venöser Strom unverändert. In den Capillaren die Geschwindigkeit geringer: in den meisten die Contouren der rothen Blutkörper kenntlich. Randstellung etwas vermindert, doch haften die farblosen Zellen leicht. Die Emigration überall im Gang. Nirgends Diapedese. Injection von 5 mg Chinin. mur.
1 h	20	14	18	17	15	24	52	In einigen Gefässen die Geschwindigkeit des Blutstromes rascher, in anderen langsamer. Randstellung etwas vermindert, die Leukocyten haften schwer, namentlich in den Capillaren; die meisten farblosen Zellen sind rund, nur wenige zeigen amöboide Bewegungen. Emigration hat wenig zugenommen, die emigrirten Zellen alle lebhaft. Diapedese nirgends zu bemerken.
2 h	21	16	18	21	16	26	52	Strom langsamer: systolische Acceleration in Arterien, in den Venen sind die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet, in den Capillaren meist leicht zu erkennen. In den Venen ziemlich reichliche Randstellung, doch haften die Leukocyten fast gar nicht; ebenso in den Capillaren. Die farblosen Zellen sind theils sehr dunkel granulirt, theils hell, alle aber fast ganz bewegungslos. Die Emigration gar nicht mehr vermehrt. Nirgends Diapedese. Injection von 3 mg Chinin. mur.
3 h	20	16	19	20	20	30	50	Strom etwas langsamer: Die systolische Acceleration in den Arterien deutlicher, ebenso die Contouren der rothen Blutkörper in den Venen. Capillarcirculation unverändert. Die farblosen Zellen haften gar nicht, viele zeigen kreisrunde helle Vacuolen und sind vollkommen kugelig, manche auffallend dunkel, fast schwarz. Injection von 2 mg Chinin. mur.

Zeit	Breite in Theilstrichen						Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen				
	a.	b.	c.	d.	e.	f.		
4 h	21	17	18	19	20	31	48	Die Stromesbeschleunigung ist ganz deutlich in den Arterien geworden, in der diastolischen Verlangsamung die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet. In den Venen sind dieselben deutlicher; in einigen Capillaren steht die Blutsäule. Die Leukocyten haften nicht, die Zahl der vacuolenhaltigen Zellen ist nicht vergrössert, sämmtliche Leukocyten regungslos. Die Emigration minimal vermehrt, die eben durchgetretenen sind vollkommen ohne active Formveränderungen; die früher emigrirten kriechen dagegen sehr lebhaft. Hier und dort ein eingeklemmtes rothes Blutkörperchen sichtbar.
5 h	22	15	18	22	20	30	50	Status idem. Emigration fast gar nicht vermehrt. Diapedese etwas fortgeschritten. Injection von 4 mg Chinin. mur.
6 h	22	15	19	24	20	30	45	Strom verlangsamt: während der deutlichen systolischen Beschleunigung sind die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet, während der diastolischen Verlangsamung deutlich zu erkennen. Venenstrom träger; in mehreren Capillaren steht die Blutsäule oder ist in Stase gerathen. Mässige Randstellung in Venen, die Leukocyten haften gar nicht; die Zahl der vacuolenhaltigen sichtlich vergrössert; an keiner weissen Zelle amöboide Bewegungen. Emigration hat gar nicht zugenommen; die früher emigrirten alle sehr lebhaft. Diapedese vermehrt.
7 h	20	14	19	23	19	29	45	Status idem. Mikroskopisch sieht man nur da und dort einzelne kleine Gruppen von Leukocyten im Gewebe, welche theils lebhaft Fortsätze aussenden, theils die Zeichen des Zerfalls an sich tragen. Die Contouren der grossen Gefässe und der Capillaren haarscharf. Ganze Gesichtsfelder (Objectiv D) vollkommen frei von Wanderzellen. Makroskopisch das Mesenterium klar und glänzend, man erkennt fast mit blossem Auge die einzelnen rothen Blutkörper in den engen Capillaren als glitzernde Punkte. Bis 11 Uhr Abends wird das Präparat unter der Glasglocke feucht erhalten.
11 h	22	14	19	20	19	25	42	Circulation unregelmässig. In den Arterien dringt die Blutsäule nur bei der Systole noch vor, steht in der Diastole still oder fluthet zurück. Der

Venenstrom schleicht dahin, bleibt stehen, fliesst dann wieder einmal rascher, oder er wendet sich gar nach rückwärts. Die Capillarblutsäulen meist in Stase, in wenigen Haargefässen strömt das Blut sehr langsam, in einigen aber circulirt es noch vortrefflich. In den Venen nirgends Randstellung zu bemerken, in den Capillaren mit guter Circulation dagegen haften viele Leukocyten, von denen einige in Emigration begriffen sind. Aus den Venen hat keine Auswanderung stattgefunden, weswegen ihre Contouren haarscharf sind, in ihrer Nachbarschaft finden sich nur wenige Leukocyten auf der Wanderung begriffen. Die Auswanderung im Uebrigen etwas vermehrt, doch sind noch immer ganze Gesichtsfelder (Object D) frei von farblosen Zellen. Die meisten farblosen Zellen in den Capillaren lebhaft, die vacuolenhaltigen sind verschwunden. Diapedese stark vermehrt.

Makroskopisch ist das Mesenterium vollkommen klar, die Darmschlinge stark geröthet, aber fast nicht geschwellt.

Ueber die Emigrationshemmung durch Chinin in diesem Fall braucht kein Wort verloren zu werden; sie ist zu deutlich. Auch muss der Activitätslähmung der farblosen Blutkörper die allererste Rolle hierbei zuerkannt werden; eine Abnahme der Leukocytenanzahl im Blut war nicht deutlich, wohl aber die Veränderung ihrer Structur, insbesondere das Auftreten der Vacuolen. Möglicherweise wurden auch die Gefässwände weniger durchlässig, wofür wenigstens die ausgebliebene Schwellung der Darmschlinge zu sprechen scheint. Von Nebenwirkungen konnten Erweiterung der Arterien (inconstant), namentlich aber Dilatation der Venen und Verlangsamung der Herzschläge festgestellt werden.

Die mitgetheilten Versuchsprotocolle genügen vollkommen, um zu überzeugen, dass es wohl gelingt durch Chinininjectionen (Chinin. mur.) die Activität der Leukocyten im Blut der Frösche zu lähmen und dadurch ihre Auswanderung zu hemmen. Diesen Versuchen stehen neun andere durchaus ähnliche zur Seite, die in keinem wesentlichen Punkt von den angeführten abweichen und von deren Mittheilung deswegen Abstand genommen wird. Es genüge die Bemerkung, dass auch in diesen neun Versuchen der durch Chinin allemal erzeugten Circulationsstörung jeder Einfluss auf die Emigration abgesprochen werden musste, dass auch in ihnen die Schwellung der Darmschlinge fast ganz ausblieb und die Emigrationshemmung mit Sicherheit einzig auf die Lähmung der Leukocyten im Sinne von Binz zurückgeführt werden musste. Eine vollständige Verhinderung der Auswanderung kann freilich niemals erzielt werden, da ja auch völlig bewegungslose farblose Zellen die Gefässwände passiren können nach Art der rothen Blutkörper. Die Anzahl der Leukocyten war in sechs von diesen neun Versuchen augenscheinlich stark vermindert, in den übrigen dreien konnte man sich davon nicht mit Sicherheit überzeugen. Was die Structurveränderung endlich angeht, so war in allen Versuchen immer eine Anzahl dunkler, fast schwarzer Leukocyten zu finden. Die Vacuolen in den Zellen wurden, abgesehen von den zwei mitgetheilten, in noch zwei andern Fällen gesehen. Bezüglich des Verhaltens der Gefässe ist zu bemerken, dass in drei Fällen die Arterien sich annähernd so verhielten, wie in Versuch I, II und III, in den andern sechs dagegen eine ausgesprochene Erweiterung erfuhren; die Venen dilatirten sich allemal ausnahmslos recht beträchtlich unter dem Einfluss des Chinins. Auch die schädigende Wirkung des Chinins auf den Herzmuskel (Atropininjectionen besserten die Herzthätigkeit nicht auf) blieb in keinem einzigen Fall aus.

Soviel über die 12 positiv ausgefallenen, beweiskräftigen Versuche mit Chininum muriat. Aber auch die 13 negativen Versuche dürfen nicht verschwiegen werden. In neun von diesen Versuchen vermochten mässige Chinindosen die Leukocyten nicht deutlich zu beeinflussen; erst nach solchen Quantitäten traten Veränderungen des Aussehens ein (Dunkelwerden der farblosen Zellen in sieben Fällen, undeutliche Vacuolen in ihrem Innern in zwei Fällen) und Verlust der activen Bewegungen (in allen Fällen), welche gleichzeitig eine, jede Randstellung der Leukocyten unmöglich machende Circulationsstörung nach sich zogen. In sieben dieser Versuche war dann die Hemmung der Auswanderung

übrigens auch vollkommen deutlich; doch kann ich den Einwand nicht von der Hand weisen, dass hier die Schädigung des Blutumlaufes dafür fast ausschliesslich verantwortlich zu machen sei.

In den andern negativen Versuchen endlich ertrugen die Versuchsthiere enorme Dosen scheinbar ohne Störung der Circulation, aber auch ohne Beeinflussung der Leukocyten und der Auswanderung, und selbst später, als der schädigende Einfluss des Chinins auf den Blutkreislauf im höchsten Grade zu Tage getreten war, zeigten die farblosen Blutzellen keine Abweichungen von der Norm. In einem Versuch musste dem Thier eine Dosis von 0,04 g, d. h. der 1200ste Theil des Körpergewichts an Chinin. mur., in Aq. dest. gelöst, beigebracht werden, ehe die ersten Spuren einer Chininwirkung überhaupt kenntlich wurden! Diese bestanden in Abnahme der Herzthätigkeit und Erweiterung der Venen. Die Herzthätigkeit wurde auch in den übrigen dieser Versuche mitunter beträchtlich alterirt; die Arterien erweiterten sich in sechs Versuchen, blieben unbeeinflusst, in fünf Fällen und contrahirten sich nur mässig in zwei Versuchen; die Venen dilatirten sich auffallend stark in neun Versuchen, mässig stark in zwei Fällen, blieben unbeeinflusst in zwei Fällen.

Es fragt sich jetzt, worauf wohl dieses verschiedene Verhalten der Versuchsthiere zurückgeführt werden muss; warum wohl bei diesem Versuchsthier eine doppelt so grosse Chinindosis injicirt werden muss als bei jenem; warum bei vielen die zur Lähmung der farblosen Blutkörper nothwendige Concentration des Chinins im Blut leicht hergestellt werden kann ohne allzu schädliche Nebenwirkungen auf das Herz und die Circulation; warum bei vielen diese Concentration nur erreicht werden kann auf Kosten schwerer Alteration des Blutumlaufes; warum endlich bei manchen selbst dann noch keine Beeinflussung der Leukocyten erzielt werden kann. Es fällt nicht schwer, Antworten auf diese Fragen zu finden. In erster Linie ist die oft mangelhafte Resorption des injicirten Chininsalzes schuld an dem verschiedenen Verhalten der Versuchsthiere, ein Umstand, der von den bisherigen Untersuchern fast ganz vernachlässigt worden ist. Die Chininlösung wird ja bei derartigen Versuchen in die Lymphsäcke injicirt, kann also nur auf Umwegen ins Blut gelangen. Bedenkt man nun, dass das Curare schon an sich etwas, dass schon die ersten resorbirten Chininmengen aber ziemlich stark den Blutkreislauf schädigen, dass endlich die völlige Bewegungslosigkeit des gelähmten Thieres die Säftecirculation und darunter den Lymphstrom so sehr beeinträchtigt, dass nach Tereschtschenko[1]) selbst Oedeme auftreten, dass endlich das Gefässsystem des Thieres die injicirte Menge der Flüssigkeit (Chininum mur. ist schwer löslich) oft gar nicht fassen kann, so kann es nicht mehr Wunder nehmen, wenn die Resorption des Giftes eine mangelhafte wird und schliesslich ganz ausbleibt, um so mehr, als die Resorption des Chininsalzes an sich langsamer erfolgt als die anderer

[1]) Gr. Tereschtschenko: Haben vasomotorische Lähmungen Aenderungen der Durchlässigkeit der Gefässwand und Störungen der histologischen Structnr des Blutgefässendothels zur Folge? Dissertation. Dorpat 1892. Bei curaresirten Fröschen habe auch ich regelmässig das Auftreten der Oedeme an den tiefsten Körperstellen, namentlich dann, wenn die Herzaction verlangsamt war, beobachten können.

Salze. In der That lässt sich beobachten, dass die ersten injicirten Cubikmillimeter der Chininlösung rasch und leicht aus dem Lymphsack verschwinden, die folgenden aber um so langsamer resorbirt werden, je rascher sie einander folgen und je zahlreicher sie sind. Bei Injection eines ganzen Cubikcentimeter der Lösung geschieht es häufig, dass der Lymphsack noch nach 14 Stunden davon voll ist. Diesen verschiedenen Resorptionsverhältnissen muss die Schuld daran beigemessen werden, dass einem Versuchsthier eine weit grössere Chinindosis beigebracht werden muss als dem andern, oder dass bei manchen Thieren die Chininwirkung fast ausbleibt.

Von grossem Einfluss ist ferner die Individualität der Thiere, worauf Binz[1]) mit Recht Gewicht legt. Nicht alle Versuchsthiere (selbst frisch eingefangene, anscheinend kräftige Sommerexemplare von R. temp.) vertragen eben diejenige Dosis, welche zur Lähmung der Leukocyten nothwendig ist, ohne dass gleichzeitig die heftigsten Circulationsstörungen mit erscheinen. Ob nicht auch die farblosen Blutkörper selbst von verschiedener Widerstandsfähigkeit dem Chinin gegenüber sind? Mir scheint dies in hohem Grade wahrscheinlich.

Nicht zu vernachlässigen ist endlich das Lösungsmittel des Chininum muriat. selbst. Von 13 Versuchsthieren, welche eine Lösung von Chinin. mur. in Aq. dest. erhalten hatten, liess sich nur bei vier sichere Emigrationsbeschränkung durch Lähmung der Leukocyten erzielen (in zwei Versuchen waren Vacuolen in letzteren zu bemerken); die andern zeigten meist bei Gegenwart der charakteristischen Chininwirkung (in der Hälfte der Fälle freilich mit Ausnahme der auf die Leukocyten) eine gegenüber der Norm nicht abweichende Auswanderung oder keine infolge der heftigen Circulationsstörungen. Von 12 Versuchsthieren, welche von einer kochsalzhaltigen (0,25—0,5 %igen) Lösung des Chininsalzes erhalten hatten, zeigten acht deutliche Auswanderungshemmung ausschliesslich durch Alteration der Leukocyten (welche in zwei Versuchen Vacuolen hatten), vier durch Circulationsstörungen mit und ohne Veränderungen der farblosen Blutkörper (ersteres in drei, letzteres in einem Fall).

Eine Angabe der minimalen und maximalen Dosis, von der man eine Sistirung der Auswanderung bloss durch Lähmung der weissen Blutzellen erwarten kann, lässt sich aus den angeführten Gründen nicht geben und wurde daher absichtlich unterlassen, um so mehr als die übliche Methode, sich bei der Angabe der Dosis auf das Körpergewicht zu beziehen, nur approximativen Werth besitzt. Ich habe bei einer Dosis im Betrage von $^1/_{5000}$ vom Körpergewicht von einer dauernden und deutlichen Emigrationshemmung mich überzeugen können, habe aber auch nach Dosen von $^1/_{1500}$ vom Körpergewicht die Auswanderung prachtvoll sich vollziehen sehen. Nur so viel lässt sich mit Bestimmtheit behaupten, dass an der Rana temporaria die Einverleibung einer bereits toxischen Chinindosis erforderlich ist, um günstigsten Falles eine Hemmung der Emigration durch Lähmung der Leukocyten zu bewirken, ja dass in einzelnen Fällen erst die Application der letalen Dosis die gleiche Wirkung hervorbringt. Von den chininisirten Thieren lebte keines länger als 36 Stunden, die Ver-

---

[1]) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 7, 1877, p. 275.

suchszeit eingerechnet. Prof. Kobert hat die Versuche später fortgesetzt und wie Prof. Binz gefunden, dass in einzelnen glücklichen Fällen die Thiere mit dem Leben davon kommen können. Uebrigens kommt es darauf weniger an; Hauptsache ist eben die Frage, ob es gelingt durch Injection von Chininlösung in die Lymphsäcke lebender Frösche diejenige Concentration des Chinins im Blut herzustellen, welche zur Lähmung der Leukocyten nothwendig ist, und welche die Circulation nicht gleichzeitig derart beeinträchtigt, dass jeder Gedanke an die Möglichkeit einer Auswanderung am Mesenterium von vorn herein aufgegeben werden muss. Ist diese Frage zu bejahen und erfolgt unter diesen Umständen factisch keine Auswanderung, so ist bewiesen, dass die amöboiden Bewegungen der Leukocyten für den Auswanderungsprocess durchaus wesentlich sind. Auf Grund der hier vorliegenden Versuchsresultate lässt sich sagen, dass ungeachtet der entgegengesetzten Angaben vieler Autoren es dennoch gelingt, die nothwendige Chininconcentration im Blut bei Rana temporaria zu erzeugen und somit die obige Frage in entschieden bejahendem Sinne zu beantworten.

Zum Schluss muss hier noch auf die Ansicht Pekelharing's und Disselhorst's eingegangen werden, welche die auswanderungshemmende Wirkung des Chinins in einer verminderten Permeabilität der Gefässe erkennen. Indem diese Verdichtung der Gefässwände die Filtrationserscheinungen hemme oder vermindere, hemme oder vermindere sie auch den Durchtritt der farblosen Blutkörper als einen rein mechanischen Filtrationsvorgang. Indessen kann durch die Einführung dieses neuen Momentes in die Discussion die Beweiskraft des Chinins für die Auswanderung im Sinne von Binz garnicht wesentlich geschmälert werden. Es kann nämlich der Umstand, dass das Chinin die Durchlässigkeit der Gefässe vermindert, mit gleichem Recht zu Gunsten der Ansicht über Emigration wie der über Extravasation der farblosen Blutkörper verwerthet werden, denn ebenso wie die verdichtete Gefässwand der Filtration Hindernisse in den Weg stellt, thut sie es auch der activen Auswanderung der Leukocyten, denn die Wanderung der letzteren ist immer an eine gewisse Breite der Gewebsspalten und -lücken gebunden. Uebrigens steht der unanfechtbare Beweis für die angenommene Chininwirkung auf die Durchlässigkeit der Gefässe noch aus. In meinen Auswanderungsversuchen spricht die oft ausgebliebene Schwellung der „entzündeten“ Darmschlinge dem Anschein nach thatsächlich für die verminderte Permeabilität der Blutgefässe; wenn aber diese wirklich einen Einfluss auf den Durchtritt der weissen Blutkörper gehabt hätte, so wäre es unverständlich, warum nicht auch der Durchtritt der gefärbten Blutkörper dem gleichen Einfluss unterlag, und dass die Diapedese durch das Chinin nicht im mindesten in ihrem Verlauf alterirt wurde, das haben alle Chininversuche ganz übereinstimmend ergeben. Es bleibt somit vorläufig zulässig als sichergestellt anzunehmen, dass die Emigrationshemmung in vielen Fällen durch Chininum muriat. nur dadurch zu Stande kommt, dass die farblosen Blutkörper, infolge der Lähmung ihrer vitalen Eigenschaften, d. h. der Fähigkeit active Locomotionen auszuführen und der Gefässinnenwand zu adhäriren, beraubt worden sind.

6. Versuche mit Thallin.

Die 18 Versuche mit Thallin, angestellt in der Absicht, um zu erfahren, ob auch vielleicht diesem pharmakologischen Agens dieselbe Wirkung auf die Auswanderung wie dem Chinin zugeschrieben werden kann, ergaben in der fraglichen Beziehung ein völlig negatives Resultat. Gleichwohl waren sie in anderer Hinsicht nicht uninteressant, namentlich da die meisten analoge Circulationsstörungen beobachten liessen, wie sie gewöhnlich in Folge von Chininwirkung aufzutreten pflegen, und auf diese Weise demonstrirten, wie heftig die Störung des Blutumlaufes am „entzündeten" Mesenterium sein kann, ohne irgend welchen Einfluss auf die Randstellung und Auswanderung der Leukocyten zu äussern. Aus diesem Grunde sei wenigstens ein besonders charakteristischer Versuch angeführt.

Versuch 4 vom 25. VI. 1892. Mittelgrosser, starker, männlicher Sommerfrosch von 40,0 g Gewicht. Präparation vollkommen blutlos verlaufen.

Zeit	Breite in Theilstrichen							Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen					
	a.	b.	c.	d.	e.	f.	g.		
8 h	20	27	20	26	25	18	16	62	Stromgeschwindigkeit sehr rasch: die Stromesrichtung in Arterien und Venen eben erst zu erkennen. Keine Randstellung in Venen. Mesenterium reichlich durch Capillaren vascularisirt. In den meisten Haargefässen der Strom so rasch, dass man nur einen gelbgrünlichen, in manchen Capillaren von zwei schmalen, farblosen Randzonen eingekanteten Streifen wahrnimmt; in anderen Capillaren sind die Contouren der rothen Blutkörper mehr oder minder deutlich zu erkennen. In wenigen Minuten haften in vielen Capillaren zahlreiche Leukocyten, auch dauernd; ab und zu wird auch ein rothes Blutkörperchen an die Wand geworfen und bleibt kleben. Leukocyten sehr lebhaft. Injection von 6 mg Thallinum sulfuricum, gelöst in 0,5 %iger Kochsalzlösung.
9 h	17	23	16	26	22	15	16	58	Strom langsamer: die Stromesrichtung in Arterien und Venen leicht zu erkennen. In den Venen reichliche Randstellung von Leukocyten, von denen die meisten definitiv haften. In den Capillaren der Strom unverändert; in ihnen sind zahlreiche farblose und gefärbte Blutkörper fixirt. Die Emigration hat überall begonnen, namentlich aus den kleinen Venen, welche durch Confluenz mehrerer Capillaren entstanden sind. Man sieht aus den grossen Venen da und dort Leukocyten emigriren unter sehr lebhaften Eigenbewegungen. Diapedese vermehrt. Injection von 6 mg Thallinum sulfuricum.
10 h	23	29	23	30	25	24	18	56	Strom langsamer: in Arterien deutliche systolische Acceleration des Stroms; in den Venen die Contouren der rothen Blutkörper an-

Zeit	Breite in Theilstrichen							Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen					
	a.	b.	c.	d.	e.	f.	g.		
									gedeutet. Sehr reichliche Randstellung in letzteren; fast alle Leukocyten adhäriren der Veneninnenwand definitiv; nur da und dort wird einer weggerissen, um etwas weiter stromabwärts abermals festzukleben. Sehr reichliche Randstellung auch in kleinen Venen. Die Emigration hat stark zugenommen, namentlich aus den grossen Venen; auch die Diapedese hat Fortschritte gemacht. Die Leukocyten durchgehends sehr beweglich; sie emigriren aus Venen sehr rasch, aus den Capillaren viel langsamer. Injection von 4 mg Thallin. sulfur.
11 h	24	28	23	30	25	24	21	54	Status idem, die Auswanderung hat stark zugenommen.
12 h	30	31	25	30	25	24	23	52	Strom langsamer: in den Arterien deutliche systolische Beschleunigung und diastolische Verlangsamung des Stromes, während welcher man die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet sieht; letztere in den Venen deutlicher; daselbst reichliche echte Randstellung. In allen Capillaren die Contouren der rothen Blutkörper zu erkennen, in wenigen Capillaren steht die Blutsäule. Die Leukocyten überall unverändert, sowohl die emigrirten als die emigrirenden durchweg sehr energisch. Nirgends ist ein rundes Blutkörperchen zu finden. Injection von 3 mg Thallin. sulf. in den rechten Oberschenkellymphsack.
1 h	30	30	25	29	25	24	22	54	Status idem; die Emigration hat sehr stark zugenommen, namentlich aus den Venen. Das Mesenterium erscheint dadurch etwas getrübt.
2 h	31	29	26	30	25	24	23	52	Stromverlangsamung: während der systolischen Blutstrombeschleunigung sind die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet, in der diastolischen Verlangsamung ziemlich deutlich kenntlich. In den Venen der Strom nicht merklich langsamer. Randstellung unverändert, sehr reichlich. In allen Capillaren die Contouren der rothen Blutkörper kenntlich, in einigen ist die Blutsäule theilweise, in wenigen in completer Stase. Auswanderung hat zugenommen; Diapedese vermehrt. Sowohl innerhalb wie ausserhalb der Gefässe sämmtliche weisse Blutkörper amöboid; einige der emigrirten zerfallen. Mesenterium trüber.
3 h	—	—	—	—	—	—	—	—	Auswanderung und Diapedese noch stärker.
4 h	29	29	25	31	26	25	20	50	Die Messung der Gefässlichtung ist sehr erschwert, weil dichte Leukocytenhaufen die Contouren der Arterien und Venen verdecken; das Resultat der Messung ist daher ungenau. Stromgeschwindigkeit und Randstellung gänzlich unverändert. Auswanderung hat enorm

Zeit	Breite in Theilstrichen							Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen					
	a.	b.	c.	d.	e.	f.	g.		
									zugenommen. Das Mesenterium ganz durchsetzt von Leukocyten, welche namentlich die Venen dicht umlagern. Die Gewebsmaschen in der Nähe der Darmgefässarcaden ganz erfüllt von theilweise in Zerfall begriffenen farblosen Zellen, welche dort die Capillaren fast ganz verdecken; im übrigen Mesenterialgewebe sind die Capillaren so mit farblosen Zellen bedeckt, dass nur noch die rothe Blutsäule erkannt wird. Das Gekröse makroskopisch stark getrübt und sulzig.
5 h	—	—	—	—	—	—	—	50	Strom unverändert. Die Messung der Gefässweite ist unmöglich geworden, da die Contouren der Gefässe zu undeutlich sind. Bis 8 Uhr wird das Präparat unter der Glocke erhalten.
8 h	—	—	—	—	—	—	—	50	Strom sehr langsam: die Blutsäule in den Arterien bewegt sich nur noch in der Systole schwach vorwärts, steht in der Diastole still oder fluthet zurück. In den Venen schleicht der Blutstrom langsam dahin; die dicht gedrängten rothen Blutkörper berühren die Wandung und haben die Leukocyten ganz verdrängt. Die Blutsäulen in den noch sichtbaren Capillaren in Stillstand oder sie fliessen nur noch sehr träge dahin. Die meisten Capillaren jedoch vollkommen durch die Leukocyten verdeckt und fast unerkennbar, so dass ihre Blutsäule nur schwach durchschimmert. Makroskopisch sieht man im Mesenterium nur noch die grossen Gefässstämme als graurothe Stränge, im Uebrigen verhüllt eine dichte sulzige, graue Trübung die Details vollkommen. Die Darmschlinge dunkelroth, ödematös. Beim Abstecken des Frosches bleibt eine aus Leukocyten und Detritus bestehende Membran am Objectglas haften.

Dem Herzen des getödteten Frosches entnommenes Blut zeigt keine Abweichungen der Norm gegenüber. Die Zahl der farblosen Zellen und ihre amöboiden Bewegungen gänzlich unverändert.

Die dem Versuchsthier injicirte Dosis von Thallinum sulfuricum im Betrage des 2000sten Theiles vom Körpergewicht hatte also auf die Leukocyten durchaus keinen Einfluss geübt; nur eine Dilatation der Arterien und Venen, eine Herabsetzung der Herzaction, sowie eine damit Hand in Hand gehende Verlangsamung der Circulation bis zum fast völligen Stillstand der Blutbewegung war eingetreten. Dass aber diese Störung des Blutumlaufes keinen schädlichen Einfluss auf Randstellung und Auswanderung der weissen Blutkörper gehabt hat, ergiebt sich aus dem Protokoll ohne Weiteres. Da nun in diesem Versuche die Stromverhältnisse so wie in einigen der mitgetheilten Chininversuche liegen, so ist dies ein Beweis dafür, dass in jenen Fällen nichts von der Emigrationshemmung auf Rechnung der Circulationsstörung zu setzen ist. Vergleicht man aber die Emigration, wie sie in diesem Versuch und in jenen Fällen sich vollzogen hatte, so ist der Unterschied ein colossaler.

So reichlich, wie die Auswanderung in diesem mitgetheilten Versuch mit Thallinum sulfuricum eintrat, lief sie auch in den allermeisten gewöhnlichen „Entzündungsversuchen“ an Junifröschen ab, so dass dieses Protokoll über Auswanderung fast als Typus für die Emi-

gration an Mesenterien von Junifröschen in quantitativer Hinsicht dienen kann. In den anderen Sommermonaten liess sich eine so rasch und reichlich eintretende Auswanderung nicht beobachten aus Gründen, die bereits auseinandergesetzt und zum Theil auch aus dem Folgenden zu ersehen sind.

Bezüglich der übrigen Thallinversuche ist nichts von Bedeutung zu sagen. Eine Hemmung der Auswanderung durch Alteration der farblosen Zellen liess sich bei keinem einzigen Versuchsthier constatiren, wohl aber konnte sie nach sehr grossen Thallindosen, in Folge von Circulationsstörungen beobachtet werden, welche eine Randstellung der farblosen Zellen unmöglich macht; auch dann waren die Leukocyten allemal amöboid, wie sonst.

Die Nebenwirkungen des Thallinum sulfur. zeigten, wie auch die des Chininum mur. in den einzelnen Versuchen keine Uebereinstimmung. In 12 Versuchen erweiterten sich Arterien und Venen, in vier die Venen allein, in zwei Fällen contrahirten sich beide Gefässarten, wenn auch nicht allzusehr. Auch die Alteration des Herzens war nicht in sämmtlichen Versuchen die gleiche, zeigte vielmehr quantitative Differenzen je nach der Dosis.

7. Versuche mit Kairin.

Das Kairin[1]) hat in den, wegen seiner Giftigkeit nur kleinen, anwendbaren Dosen gar keine Einwirkung auf die farblosen Zellen des kreisenden Froschblutes und vermag nur durch Störungen des Blutumlaufes, welche die Randstellung der Leukocyten unmöglich machen, die Auswanderung quantitativ zu beschränken. Aus diesem Grunde sei nur ein Versuch mitgetheilt.

Versuch 5 vom 22. VIII. 1892. Mittelgrosser, muskulöser Frosch (Männchen) von 55,0 Gewicht. Präparation blutlos.

Zeit	Breite in Theilstrichen							Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen					
	a.	b.	c.	d.	e.	f.	g.		
10 h	19	15	14	14	12	16	15	60	Mesenterium reichlich durch Capillaren vascularisirt. Stromesrichtung in Arterien und Venen recht deutlich. In den meisten Capillaren die Contouren der rothen Blutkörper wegen der grossen Stromgeschwindigkeit nicht zu sehen; in anderen sind sie sichtbar. Zahlreiche spindelförmige, farblose Zellen im Blut, während die Anzahl der Leukocyten, namentlich der grossen, deutlich geringer als sonst ist. In den Venen keine Randstellung farbloser Blutkörper; in den Capillaren mit geringer Stromgeschwindigkeit haften nur spärliche Leukocyten und auch diese nur äusserst schwer. Die amöboiden Bewegungen der farblosen Zellen wie sonst.

[1]) Ich würde dies Mittel unerwähnt lassen, wenn es nicht von Filehne und seinen Schülern auch neuerdings wieder lobend als Fiebermittel erwähnt worden wäre.

Zeit	Breite in Theilstrichen							Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen					
	a.	b.	c.	d.	e.	f.	g.		
11 h	14	11	10	10	8	11	11	58	Strom in Arterien und Venen rascher, die Stromesrichtung in ihnen kaum zu erkennen; keine Randstellung in Venen. In den Capillaren die Zahl der der Wand entlang rollenden Leukocyten nicht vermehrt. Sie haften noch immer nicht dauernd; Emigration nirgends eingetreten. Injection von 2 mg Kairin in 0,3 %iger Kochsalzlösung.
12 h	20	17	16	15	16	20	21	36	Strom stark verlangsamt: In Arterien dringt die Blutsäule nur in der Systole schwach vorwärts und fluthet bei der Herzdiastole zurück; in mehreren Venen fast Stillstand der Blutbewegung, in anderen fliesst der Strom sehr träge dahin. Keine Randstellung in Venen. Die Blutsäulen in den Capillaren theils in Stillstand, theils in sehr langsamer Bewegung, theils aber fliessen sie in völlig befriedigender Weise. Nur wenig Leukocyten haften in den letzteren. Auswanderung noch nirgends eingetreten, die farblosen Zellen des Blutes amöboid. Diapedese eingetreten.
1 h	21	17	16	19	18	22	20	48	Strom wieder rascher: In den Arterien nur deutliche systolische Acceleration und diastolische Verlangsamung des Stromes. In den Venen der Strom gut, die Contouren der rothen Blutkörper nur angedeutet. Der Veneninnenwand entlang rollt eine mässige Anzahl von Leukocyten dahin, doch haften von diesen nur wenige dauernd, die anderen werden sehr leicht weggeschwemmt. In den Capillaren die Anzahl der Leukocyten vermehrt, ihre amöboiden Bewegungen ungeschwächt. Die Emigration überall eingetreten, namentlich aus den Capillaren.
2 h	—	—	—	—	—	—	—	—	Mesenterium vollkommen klar.
3 h	21	16	15	21	19	25	25	50	Strom in Arterien unverändert, in Venen etwas langsamer: die Contouren der rothen Blutkörper deutlicher zu erkennen. In den Venen sehr mässige Randstellung; dabei haften die Leukocyten immer noch schwer. In den Capillaren zahlreiche weisse und rothe Blutkörper im Durchtreten begriffen; an ersteren sieht man ausgiebige amöboide Bewegungen. Emigration hat zugenommen, wenn auch wenig. Injection von 2 mg Kairin.
4 h	21	18	15	21	19	25	25	43	Strom langsamer: deutliche systolische Acceleration in den Arterien; während der deutlichen, fast zum Stillstand gehenden diastolischen Verlangsamung sieht man die Contouren der rothen Blutkörper ziemlich scharf. Sehr langsamer Strom in den Venen; die Contouren der rothen Blutkörper deutlich. Keine Randstellung in den Venen mehr. Capillarcirculation verlangsamt: die Blutsäule in ihnen steht still oder bewegt

Zeit	Breite in Theilstrichen							Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen					
	a.	b.	c.	d.	e.	f.	g.		
									sich sehr langsam oder schwankt hin und her; in wenigen nur ist die Circulation befriedigend. Wegen der langsamen Strömung haften keine Leukocyten mehr in den Capillaren. Emigration hat nicht zugenommen; Diapedese etwas vermehrt. Leukocyten innerhalb wie ausserhalb der Gefässe lebhaft.
5 h	21	18	15	19	15	19	17	46	Strom wieder rasch: in Arterien systolische Acceleration und ganz leichte diastolische Verlangsamung. In den Venen die Contouren der rothen Blutkörper ziemlich deutlich zu erkennen; reichliche Randstellung von Leukocyten in denselben, von denen die meisten dauernd haften. In den Capillaren sehr gute Circulation; in ihnen haften zahlreiche farblose Zellen, welche im Vergleich zu früher bedeutend vermehrt an Zahl sind. Emigration hat ziemlich beträchtlich zugenommen. Diapedese auch fortgeschritten. Mesenterium vollkommen ungetrübt.
6 h	20	17	13	16	15	16	16	45	Status idem. Randstellung in Venen reichlich. Emigration hat zugenommen. Injection von 2 mg Kairin.
7 h	22	19	17	17	18	18	17	33	Sehr deutliche aber schwache systolische Strombeschleunigung, welche kaum die Widerstände überwindet, so dass in der Diastole das Blut steht oder rückfluthet; in den Venen der Strom langsamer als vorher, doch ist die Randstellung der Leukocyten nicht aufgehoben. In den Capillaren die Blutsäule theils in Stase, theils in Stillstand, zum grossen Theil aber strömt sie ganz befriedigend. Auswanderung hat zugenommen, ebenso auch die Diapedese. Die Spülung des Mesenterium wird unterbrochen. Bis 10 Uhr wird das Präparat unter der Glasglocke feucht erhalten.
10 h	19	17	13	20	17	25	17	38	Strom in Arterien rascher als um 7 Uhr: deutliche systolische Acceleration, in der diastolischen Verlangsamung die Contouren der

rothen Blutkörper erkennbar. In den Venen der Strom auch etwas besser als er um 7 Uhr gewesen; sehr reichliche Randstellung daselbst. In einigen Capillaren die Blutsäule in Stase, in den meisten aber strömt das Blut ziemlich lebhaft; zahlreiche Leukocyten haften in denselben und emigriren überall unter lebhaften Eigenbewegungen. An den rothen Blutkörperchen sieht man den Kern auffallend deutlich. Die Emigration hat stark zugenommen; man bemerkt namentlich um die Venen herum mehrfache Reihen palissadenähnlich aneinander gruppirter Leukocyten; der Haufe böscht sich rechts und links ins Mesenterialgewebe hinein und hüllt die in nächster Nähe der Venen verlaufenden Capillaren in einen dichten Schleier ein. Die Contouren der Venen sind mit einiger Mühe noch deutlich zu erkennen, die der grossen Arterien ohne Anstrengung wahrnehmbar. Die Capillarcontouren, leicht verschleiert, sind an vielen Stellen noch haarscharf. Makroskopisch das Mesenterium trübe; die Darmschlinge hochroth, mässig geschwellt.

Dem Herzen des getödteten Thieres entnommenes Blut entfärbt sich rascher als sonst, vornehmlich treten die Kerne der rothen Blutkörper rasch hervor. Die Leukocyten unverändert.

Die injicirte Dosis im Betrage von 1 : 10000 des Körpergewichts hatte keinen Einfluss auf die farblosen Blutkörperchen entfaltet, wohl aber eine schädliche Wirkung auf die rothen Blutkörperchen zur Folge gehabt; wenigstens trat deren Kern deutlicher hervor als gewöhnlich, und das Blut entfärbte sich nachher auf dem Objectgläschen rascher als unter normalen Verhältnissen. Dass das Kairin ein Blutgift ist, ist ja längst bekannt. Vorliegender Versuch ist jedoch auch im Uebrigen nicht ohne Interesse. Vergleicht man nämlich diesen mit dem angeführten Thallinversuch, so ergiebt sich in quantitativer Hinsicht eine sehr auffallende Differenz zwischen der Auswanderung hier und dort. Beim Thallinversuch war nach 9 Uhr die Auswanderung bereits so reichlich gewesen, dass die Messung der Gefässlichtung rein unmöglich geworden war wegen der völligen Unsichtbarkeit der Gefässcontouren. Im Kairinversuch stösst nach der gleichen Zeit das Messen auf keine Schwierigkeiten. Während nach 12 Uhr in jenem Versuch das Mesenterium absolut getrübt und mit einer Leukocytenmembran bedeckt war, sah man in diesem noch deutlich Capillaren, und die Messung der Gefässlichtung gelang immer noch, namentlich die der Arterien, ohne jede Schwierigkeit. Die Ursachen dieser starken Emigrationsbehinderung in vorliegendem Versuch liegen in Folgendem: Zunächst in der Circulationsstörung, welche das Kairin stundenlang zur Folge hatte. Diese Störung des Blutumlaufes, schon nach so kleinen Kairindosen prompt eintretend, bewirkte fast völligen Stillstand der Blutbewegung, wie er um 12, 4 und 7 Uhr gefunden wurde, machte jede Randstellung der Leukocyten zur Unmöglichkeit und trug auf diese Weise zur Beschränkung der Emigration bei. — Ferner kommt, wenigstens für die ersten Stunden, die in diesem Fall zu beobachten gewesene auffallend geringe Anzahl der auswanderungsfähigen Leukocyten in Betracht. Dieser Umstand erklärt es, warum in den ersten Stunden bei der zum Erscheinen der Leukocyten in der farblosen Randzone günstigen Stromverlangsamung dennoch nur relativ wenig Leukocyten daselbst auftauchten. Endlich war ein auffallend erschwertes Haften der farblosen Zellen in den Capillaren und namentlich in Venen zu bemerken, was aber nicht auf etwaige Veränderungen der farblosen Zellen selbst bezogen werden durfte, da diese in ihren activen Formveränderungen nicht merklich alterirt waren; vielmehr muss das verzögerte Auftreten der dauernden Randstellung (sie trat erst nach ca. 7 Uhr ein) darauf zurückgeführt werden, dass bei dem sehr widerstandsfähigen Augustfrosch die Alteration der Gefässwände lange ausblieb und daher auch das dauernde Haftenbleiben der Leukocyten erschwert war, ein Umstand, welcher bereits in den vorhergehenden Blättern erörtert wurde. War eine echte Randstellung eingetreten, so erfolgte die Auswanderung in gewöhnlicher Weise, aber auch dann noch weniger reichlich als ceteris paribus bei den Junifröschen. Nur vor 10 Uhr erfolgte recht copiöse Auswanderung relativ rasch, so dass die zuletzt emigrirten Leukocyten noch dicht bei einander der Vene anlagen und keine Zeit besessen hatten, sich von ihr zu entfernen.

Was die übrigen Versuche über die Auswanderung unter dem Einfluss des Kairin angeht, so konnte in denselben eben so wenig wie in dem mitgetheilten, eine Lähmung der Leukocyten erzielt

werden, vielleicht wegen der nur geringen Dosis, da eben die Giftigkeit des Kairin grössere Quantitäten anzuwenden nicht erlaubt. Von den Nebenwirkungen war nur der Einfluss des Mittels auf das Herz constant, während die Gefässe sich nicht in allen Versuchen gleich verhielten. Freilich war in den meisten Fällen (in 10 Versuchen) Dilatation der Arterien und Venen zu constatiren; in den übrigen 8 Versuchen wiesen die Gefässe ein ganz unregelmässiges Verhalten auf.

Durch Injectionen von Kairin in die Lymphsäcke von Fröschen lässt sich also keine Beeinflussung der Leukocyten des Blutes erzielen, möglicher Weise freilich nur deswegen, weil die nöthige Concentration des Agens im Blut nicht hergestellt werden kann, ohne völligen Stillstand der Circulation im Gefolge zu haben.

8. Versuche mit Chinolin.

Benutzt wurde das Chinolinum tartaricum, theils in destillirtem Wasser, theils in 0,3—0,5 %iger Kochsalzsolution gelöst. Einen Einfluss auf die Leukocyten hat auch dieses Mittel in den angewandten Dosen nicht entwickelt, weswegen auch hier nur ein Versuch mitgetheilt wird.

Versuch 6 vom 4. VII. 1892. Mittelgrosse, männliche Rana temporaria von 35,0 Gewicht. Operation blutlos.

Zeit	Breite in Theilstrichen						Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen				
	a.	b.	c.	d.	e.	f.		
9 h	20	15	17	19	21	15	65	Richtung des Stromes in Arterien und Venen leicht zu erkennen. Mesenterium reichlich mit Capillaren versehen; in vielen Capillaren der Blutstrom enorm rasch, in anderen langsamer, so dass binnen weniger Minuten bereits zahlreiche Leukocyten in denselben haften. Auch in den grossen Venen entwickelt sich sofort eine reichliche Randstellung, wobei die farblosen Zellen leicht dauernd kleben bleiben. Nach 15 Minuten beginnt die Auswanderung aus Venen und Capillaren. Injection von 3 mg Chinolinum tartaricum. (Lösung 0,1 : 10,0 Aq. dest.)
10 h	20	17	20	15	16	12	60	In Arterien der Strom langsamer: man erkennt leicht die systolische Acceleration. In den meisten Venen der Strom rascher, in wenigen nur unverändert; in ersteren keine Spur einer Randstellung mehr, in letzteren ist sie gegen früher deutlich vermindert; die Leukocyten haften fast gar nicht. Capillarcirculation unverändert, die farblosen Zellen in den Capillaren haften reichlich; die Auswanderung aus letzteren hat zugenommen, alle Leukocyten lebhaft. Diapedese eingetreten. Injection von 3 mg Chinolinum tartaricum.

Zeit	Breite in Theilstrichen						Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen				
	a.	b.	c.	d.	e.	f.		
11 h	21	19	21	14	15	13	58	Strom unverändert. In den Venen mit grösserer Geschwindigkeit des Blutstroms keine Randstellung, in denen mit geringerer Stromgeschwindigkeit reichliche Randstellung, doch haften die Leukocyten schwerer als sonst; es emigriren nur da und dort ein paar farblose Zellen; aus den kleinen Venen aber, die durch Confluenz mehrerer Capillaren entstehen und in denen die Leukocyten dicht gedrängt dauernd haften, erfolgt lebhafte Auswanderung; ebenso erfolgt sie aus den Capillaren. Sämmtliche Leukocyten lebhaft. Auffallend reichliche Diapedese; manchen Capillaren, in denen der Blutstrom rapid dahinschiesst, sitzen röthlichgelbe, aus dicht gedrängten, durchgetretenen, rothen Blutkörpern zusammengesetzte Klumpen auf. Injection von 2 mg Chinolinum tartaricum.
12 h	22	19	20	14	16	12	55	Strom unverändert in Arterien, in den meisten Venen langsamer, in anderen unverändert. Randstellung theils mässig, theils sehr reichlich; die Leukocyten haften zum grössten Theil immer noch schwer. Auswanderung aus den Venen minimal vermehrt, aus den Capillaren reichlicher. Diapedese hat stark zugenommen.
1 h	22	19	20	15	16	12	54	Strom unverändert in Arterien; in allen Venen die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet. Reichliche Randstellung in denselben; die Leukocyten haften bereits zum Theil dauernd. Die Emigration aus Venen hat stärker zugenommen, ebenso aus den Capillaren. Diapedese reichlich. Injection von 2 mg Chinolin. tartaricum.
2 h	21	19	20	18	18	16	50	Strom langsamer: in Arterien sehr deutliche systolische Acceleration und deutliche Verlangsamung des Stromes während der Diastole; in letzterer die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet. In den Venen der Strom unverändert. Reichliche dauernde Randstellung in ihnen und starke Zunahme der Auswanderung aus denselben. In den Capillaren der Strom langsamer, in wenigen die Blutsäule in Stase. Sehr reichliche Auswanderung aus den kleinen Venen und Capillaren; die Leukocyten alle lebhaft, nirgends ein runder zu bemerken. Diapedese noch vermehrt, manche Capillaren erscheinen doppelt so breit als sie sind, wegen der Anhäufung durchgetretener rother Blutkörper. Mesenterium hauchig getrübt. Injection von 3 mg Chinolin. tartaricum.
3 h	20	17	19	25	24	23	50	Messung der Gefässlichtung ein wenig erschwert. Strom überall unverändert. In den Venen sehr reichliche Randstellung, fast alle Leukocyten dauernd fixirt; auffallend reichliche Zunahme der Auswanderung aus Venen, so dass deren Contouren verschleiert sind. Auch aus den Capillaren und kleinsten Venen die Emigration vermehrt. Alle Leukocyten lebhaft. Mesenterium trüber.

Zeit	Breite in Theilstrichen						Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien			Venen				
	a.	b.	c.	d.	e.	f.		
4 h	18	15	19	25	24	25	48	Messung der Gefässweite sehr erschwert. Strom langsamer: in den Arterien die systolische Acceleration sehr deutlich; während der Diastole fliesst die Blutsäule fast bis zum Stillstand aus. In den Venen die Contouren der rothen Blutkörper deutlicher. Daselbst reichliche Randstellung; auffallend starke Zunahme der Auswanderung aus ihnen. Noch einige Capillaren mehr in Stase. Diapedese hat nicht mehr zugenommen, wohl aber die Emigration aus den Capillaren.
5 h	19	16	19	—	—	—	48	Strom unverändert. Die Contouren der grossen Gefässe verschleiert, namentlich die der Venen, so dass eine Messung der Lichtung unmöglich ist. Zu beiden Seiten der Venen ziehen sich vielfache Reihen palissadenartig angeordneter Leukocyten hin. Das Mesenterium durchsetzt von Wanderzellen, welche theils lebhaft kriechen, theils starr, theils zerfallen sind. Starke Anhäufung derselben in der Nähe der Darmschlinge, woselbst die Capillaren völlig verdeckt sind, während die übrigen Haargefässe des Mesenterium nur verschleiert sind. Mesenterium stark sulzig trübe, Darmschlinge dunkelroth ödematös. Beim Abstecken der Schlinge bleibt keine Spur einer Membran am Objectglas kleben. — Die weissen Blutzellen des getödteten Frosches unverändert.

Dieser Versuch hat manches Interessante aufzuweisen und ist aus diesem Grunde hier angeführt worden. Eigenthümlich ist zunächst das Verhalten der Gefässe. Während die Arterien sich etwas erweitern, sind und bleiben die Venen in der ersten Zeit contrahirt; erst später dilatiren sich auch letztere recht beträchtlich. Mit der anfänglichen Venenverengung ging, wie das am Mesenterium fast regelmässig zu geschehen pflegt, eine Beschleunigung des Blutstroms in ihnen Hand in Hand und hob die Randstellung der farblosen Zellen in denselben gänzlich auf. In denjenigen Venen aber, in welchen der Strom trotz der Verengung unverändert blieb, wurde zwar die Randstellung nicht alterirt; allein die Leukocyten wollten nicht mehr dauernd haften bleiben, so wie es in derselben Vene vor einer Stunde noch, d. h. als sie dilatirt war, zu sehen war. Dies illustrirt die Thatsache, dass die farblosen Zellen in nicht genügend dilatirten resp. an verengten Venen an der Gefässinnenwand nicht gut adhäriren können; später, wenn die „Entzündung“ bereits stärkere Fortschritte gemacht, bleiben sie freilich auch in verengerten Venen dauernd haften, was durch vorliegenden Versuch auch ziemlich gut demonstrirt wird. Namentlich jedoch haften die farblosen Zellen an dilatirten Venen, und da die Auswanderung in quantitativer Beziehung direct von der dauernden Randstellung abhängig, so nahm auch diese mit der fortschreitenden Venenerweiterung sofort sehr stark zu.

Ungewöhnlich reichlich vollzog sich auch der Durchtritt rother Blutkörper in diesem Fall. Höchst wahrscheinlich verdankt die Diapedese ihre quantitative Steigerung in diesem Versuch, gegenüber den anderen, dem Umstand, dass durch die Verengerung der Venen der Blutdruck in den Capillaren eine Steigerung erfahren hatte. Bei

den Chinolinversuchen liess sich in einer Zahl von Fällen dieses eigenthümliche Verhalten der Gefässe beobachten; dann war auch regelmässig eine gesteigerte Diapedese zu notiren. Ob diese Steigerung des capillaren Druckes irgend wie die Auswanderung der farblosen Blutkörper beeinflusste, konnte mit Sicherheit nicht festgestellt werden.

Hinsichtlich der übrigen Versuche mit Chinolinum tartaricum, deren im Ganzen 15 angestellt wurden, ist nur wenig zu sagen. Am constantesten verhielt sich die Verlangsamung der Herzaction, in 8 Versuchen war neben Erweiterung der Arterien Verengerung der Venen zu sehen, in 4 Dilatation beider; in den übrigen 3 zeigten die Gefässe nichts Charakteristisches. In allen Versuchen blieben die Leukocyten allem Anschein nach intact.

Dem Chinolinum tartaricum kommt also eine dem Chinin. mur. gleichende oder ihm ähnliche Wirkung auf die Anzahl und die vitalen Eigenschaften der farblosen Zellen des circulirenden Froschblutes nicht zu, selbst nicht nach subcutaner Injection letaler Dosen.

9. Versuche mit Conchinin oder Chinidin.

Zur subcutanen Injection wurde entweder eine Lösung von Conchininum sulfuricum s. Chinidinum sulfuricum in destillirtem Wasser oder in 0,3%iger Kochsalzsolution benutzt.

Die physiologischen Wirkungen dieses Alkaloides der Chinarinde stimmt mit denen des Chinin der gewöhnlichen Annahme nach qualitativ völlig überein, und daher durfte man von diesem Präparate auch die gleiche oder eine ähnliche Wirkung auf die Leukocyten und die Auswanderung erwarten. Indessen fielen die Versuche nicht gerade zu Gunsten dieser Annahme aus, indem es sich herausstellte, dass zwar immer eine Anzahl von Leukocyten rund und regungslos wurden, dass jedoch der weitgrösste Theil derselben nicht merkbar alterirt erschien. Von 15 ausschliesslich an Septemberfröschen gemachten Versuchen konnten in 12 nach Injection von Chinidin immer einige farblose Zellen gefunden werden, die sichtlich ohne amöboide Bewegungen waren; doch war die Anzahl derselben so gering, dass eine Emigrationshemmung nicht mit der Sicherheit constatirt werden konnte, wie die nach Einverleibung des Chinins. Structurveränderungen, wie unter Chinineinfluss, wurden in keinem Fall an den betreffenden farblosen Blutkörpern gesehen, selbst nicht nach Dosen, welche fast völligen Stillstand der Circulation zur Folge hatten.

Wegen Mangels positiver Resultate sei hier auch nur ein Versuch mitgetheilt, der gleichzeitig als Paradigma für die Auswanderung an den sehr widerstandsfähigen Septemberthieren in quantitativer Hinsicht dienen kann.

Versuch 7 vom 8. IX. 1892. Grosse, starke, männliche Rana temporaria von 60,0 Gewicht. Präparation blutlos gelungen.

Zeit	Breite in Theilstrichen								Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien				Venen					
	a.	b.	c.	d.	e.	f.	g.	h.		
10 h	20	18	15	16	24	18	22	24	54	Mesenterium mässig durch Capillaren vascularisirt. Stromesrichtung in Arterien und Venen deutlich zu erkennen; in letzteren ganz minimale Randstellung. In den meisten Capillaren schiesst die Blutsäule mit rapider Geschwindigkeit hin, in anderen sind die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet; in letzteren eine mässige Anzahl von Leukocyten, welche nirgends dauernd zur Ruhe kommen.
11 h	18	26	16	18	17	17	17	20	54	Arterieller Strom unverändert, in Venen die Geschwindigkeit des Blutstroms vermehrt, keine Randstellung in denselben. In den Capillaren die Geschwindigkeit unverändert. Anzahl der farblosen Blutkörper vermehrt; viele haften gar nicht, einige dauernd fixirt, alle amöboid. Auswanderung im Beginn. Nirgends Diapedese. Injection von 3 mg Chinidin. sulfur. in Aq. dest. gelöst (0,1 : 10,0).
12 h	19	18	17	18	18	18	20	25	48	Strom langsamer: in Arterien systolische Beschleunigung, in den Venen die Stromesrichtung sehr deutlich. Die Contouren der rothen Blutkörper nicht angedeutet; ziemlich reichliche Randstellung in Venen, doch haftet kein einziger Leukocyt dauernd. Capillarcirculation langsamer; in den Capillaren haften jetzt die farblosen Zellen länger als früher. Nirgends ein bewegungsloser Leukocyt zu sehen. Auswanderung da und dort aus Capillaren eingetreten; aus Venen keine einzige Zelle noch emigrirt. Injection von 4 mg Chinidin. sulfur. in 0,3 %iger Kochsalzlösung.
1 h	19	20	19	20	20	19	20	26	44	Strom unverändert. Trotz reichlicher Randstellung in den Venen ist aus ihnen noch keine einzige farblose Zelle ausgewandert; die Leukocyten haften noch immer nicht. In den Capillaren sitzen viele weisse Blutkörper an der Wand entlang, alle mit energischen Eigenbewegungen ausgestattet; die Auswanderung aber hat nur ganz minimal zugenommen. Nirgends Diapedese.
2 h	19	20	18	21	22	20	20	26	44	Strom unverändert. Trotz reichlichster Randstellung von Leukocyten in den Venen ist noch keine Zelle ausgewandert; es haften jedoch viele Leukocyten bereits dauernd. Aus den Capillaren, wo die Verhältnisse sich nicht wesentlich anders gestaltet haben, hat die Emigration zugenommen. Sowohl die

Zeit	Breite in Theilstrichen								Puls	Beobachtungsergebnisse am Mesenterium
	Arterien				Venen					
	a.	b.	c.	d.	e.	f.	g.	h.		
										ausgetretenen als auch die im Innern der Capillaren haftenden Zellen sehr lebhaft; nirgends ein rundes Blutkörperchen. Keine Diapedese. Injection von 2 mg Chinidin in Aq. dest.
3 h	19	20	18	21	23	21	19	25	42	Strom langsamer: die systolische Acceleration in den Arterien deutlicher: zu Ende der diastolischen Verlangsamung die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet. In den Venen die Contouren der rothen leicht erkennbar. Reichliche Randstellung von Leukocyten in den Venen; die allermeisten farblosen Blutkörper haften dauernd, doch ist nur da und dort, ganz vereinzelt, ein Leukocyt auf der Auswanderung begriffen zu bemerken. In einigen Capillaren steht die Blutsäule. Auswanderung aus den Capillaren stark vermehrt. Mesenterium noch völlig klar. Injection von 2 mg Chinidin. sulfur. in Aq. dest.
4 h	20	19	18	22	24	23	21	28	42	Status idem. Die Emigration aus Venen hat zugenommen, ebenso die aus Capillaren. Einige Leukocyten im Blut rund und regungslos, der grösste Theil jedoch lebhaft. Injection von 3 mg Chinidin in Kochsalzlösung.
5 h	20	19	20	21	24	22	23	28	40	Strom überall etwas langsamer, in einigen Capillaren die Blutsäule bewegungslos. Reichliche Randstellung in Venen; fast alle Leukocyten sind dauernd fixirt; Auswanderung hat nur minimal zugenommen. Aus den Capillaren die Emigration vermehrt; unter den ausgewanderten befinden sich auch ein paar bewegungslose Leukocyten. Diapedese nur an denjenigen Capillaren zu bemerken, deren Blutsäule in Stase gerathen. Anzahl der runden, bewegungslosen weissen Blutzellen nicht vermehrt.
7 h	20	19	17	20	25	24	23	27	40	Sehr deutliche systolische Beschleunigung in den Arterien und diastolische Verlangsamung fast bis zum Stillstand. In den Venen die Contouren der rothen Blutkörper deutlich, Randstellung vermindert. Auswanderung aus den Venen hat stark zugenommen, ebenso aus den Capillaren; die allermeisten Leukocyten lebhaft. Mesenterium noch klar.
9 h	18	19	17	20	26	24	20	27	42	Alles unverändert, nur die Emigration hat einige Fortschritte gemacht, ebenso auch die Diapedese. Alle Leukocyten lebhaft.
10 h	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mesenterium leicht hauchig getrübt.
11 h	20	19	17	19	25	25	20	24	42	Die Messung der Gefässweite ist erschwert, weil mehrere Reihen von farb-

losen Zellen die Gefässcontouren verdecken. Mesenterium durchsetzt von Wanderzellen, doch so, dass fast alle Capillaren haarscharf begrenzt erscheinen. Nur diejenigen Haargefässe, welche sich in der Nähe der Darmschlinge befinden und die in nächster Nachbarschaft der Venen verlaufenden, sind von Leukocyten stark verschleiert. Die aus den grossen Venen emigrirten Zellen liegen haufenweise um sie herum, so dicht an einander gereiht, dass es den Eindruck macht, als ob sie alle in geschlossenen Colonnen aus der Vene gerückt wären. Makroskopisch das Mesenterium grau getrübt; doch sieht man in einer Capillare noch deutlich die rothen Blutkörper als glitzernde Punkte dahinfliessen. Die Darmschlinge hochroth, wenig geschwellt. Das Blut des getödteten Frosches zeigt keine Abweichungen von der Norm.

Der Vergleich dieses Versuchs z. B. mit dem angeführten Thallinversuch ergiebt auf den ersten Blick, welche colossale Differenz in quantitativer Hinsicht zwischen der Auswanderung hier und dort obwaltet. Dennoch wäre es wohl unrichtig, diese Emigrationshemmung im Conchininversuch lediglich auf Rechnung der Wirkung dieses Mittels setzen zu wollen. Allerdings war nicht zu übersehen, dass einige farblose Zellen ohne Formveränderungen waren, doch war ihre Anzahl viel zu gering, als dass daraus allein ein Fehlen der activen Auswanderung hätte abgeleitet werden können. Vielmehr kommen zur Erklärung des Fehlens der Auswanderung noch folgende Momente mit in Betracht. In erster Linie ist das im Laufe der ersten 4 Stunden trotz günstiger Stromverhältnisse fast völlige Fehlen einer dauernden Fixation der Leukocyten in den Venen zu erwähnen. Da die farblosen Zellen keine Abweichungen von der Norm aufwiesen, so muss, wie bereits mehrmals aus einander gesetzt wurde, angenommen werden, dass die Widerstandsfähigkeit der Gefässe in diesem Fall eine recht grosse war und daher diejenige Veränderung, welche zum Zustandekommen einer dauernden Randstellung der Leukocyten nothwendig ist, erst spät eintreten liess. Von 3 bis ca. 9 Uhr, d. h. während einer Zeit, in welcher Erweiterung der Venen, reichliche Randstellung und dauernde Fixation der grösstentheils lebhaft amöboiden Leukocyten bestand, erfolgte ferner eine so geringe Auswanderung, wie sie unter sonst ganz gleichen Umständen bei Junithieren im Verlaufe von nur ca. 3 Stunden einzutreten pflegt. Auch das muss der zufälligen Beschaffenheit der Gefässe zur Last gelegt werden. Endlich müssen noch einige Umstände erwähnt werden, welche ebenfalls das Ihrige zur Beschränkung der Auswanderung in diesem Fall beigetragen haben, jedoch keine so wesentliche Bedeutung besitzen. Dies sind: die mässige Vascularisation des Gekröses durch Capillaren, die anscheinend geringere Anzahl der Leukocyten im Blut überhaupt (was sich aus den um 10, 11 und 12 Uhr gemachten Notizen ergiebt) und schliesslich auch noch die Lähmung einiger farbloser Zellen.

Ueber die übrigen Versuche (14 an der Zahl) ist wenig mehr nachzutragen. Die Arterien und Venen erweiterten sich in den meisten Versuchen; ebenso wurde auch die Anzahl der Pulse vermindert; in manchen Fällen erfolgte diese Verminderung erst nach einer vorhergehenden geringen Vermehrung der Herzcontractionen, welch' letzterer Umstand beim Chinin. mur. nicht eintrat. Die Auswanderung war zwar meist behindert, niemals jedoch ohne schwere gleichzeitige Circulationsstörungen.

Das Chinidinum sulfuricum vermag also die Emigration der farblosen Zellen zu verhindern; aber dies geschieht

nicht sowohl durch Lähmung der letzteren als vielmehr durch Circulationsstörungen, die die Randstellung aufheben und den Auswanderungsprocess hemmen. So nahe das Chinidin also auch in vielen Beziehungen dem Chinin steht, so unterscheidet es sich vom Chinin doch in Bezug auf die Emigrationsbehinderung deutlich. Noch viel mehr gilt dies vom Kairin, Thallin und Chinolin. Dass das Chinin in der That auf weisse Blutkörperchen in specifischer Weise einzuwirken vermag und zwar selbst an warmblütigen Thieren, hat Horbaczewski[1]) vor Kurzem auf rein chemischem Wege sehr wahrscheinlich gemacht.

Vorstehende Arbeit hat den Zweck, den Auswanderungsversuch wieder etwas populärer in der Pharmakologie zu machen. Eine Fortsetzung derselben nach anderer Richtung hin soll später in diesen Arbeiten zur Veröffentlichung kommen.

---

[1]) J. Horbaczewski, Beiträge zur Kenntniss der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen, sowie zur Entstehung der Leukocytosen im Säugethierorganismus. Wiener Monatshefte für Chemie, Bd. 12, 1892, Heft 6.

II.

Ueber die diuretische Wirkung einiger Mittel auf den Menschen.

Von

Alexander Raphael aus Curland.

Hierzu Tafel I.

Im Jahre 1887 äusserte Professor Kobert in einer Vorlesung über Pharmakotherapie den Wunsch, dass einige Diuretica in ihrer Wirkung auf den normalen Organismus geprüft würden. Ich beschloss, diese Versuche an meinem eigenen Körper vorzunehmen. Von mir unabhängige Gründe veranlassten mich aber bald darauf meine Untersuchungen abzubrechen, obwohl dieselben bereits Ergebnisse geliefert hatten, und erst 1891 konnte ich die begonnene Arbeit fortsetzen und als Dissertation veröffentlichen. Das Nachstehende ist zunächst der unveränderte Abdruck meiner damaligen Versuche; sodann folgt eine auf Versuchen am Krankenbett (aus den Jahren 1891—1894) beruhende kurze Fortsetzung.

I. Ueber Volksdiuretica.

Ein frischer Zug weht jetzt durch alle Theile der Medicin; täglich werden neue Bausteine zum Gebäude der Naturerkenntniss hinzugefügt. Da, meine ich, ziemt es sich wohl, auch einen Blick zurück in die Vergangenheit zu werfen, zu sehen, was sich von Jahrtausend zu Jahrtausend, von Volk zu Volk an Mitteln fortgeerbt hat. Mit einem Gefühle des Staunens wird man erkennen, wie häufig die empirische Erfahrung der Wissenschaft weit vorausgeeilt ist. — Ich werde hier nur die Diuretica des Volkes berücksichtigen und verweise, was die andern Mittel anlangt, auf Bd. I—IV der „Historischen Studien" unseres Institutes. Dem eben genannten Werke entnehme ich auch die folgenden kurzen Notizen: Schon die Hippokratiker [1])

[1]) R. v. Grot, Ueber die in der hippokratischen Schriftsammlung enthaltenen pharmakologischen Kenntnisse l. c. Bd. I, p. 105.

suchten den nachtheiligen Folgen der Harnverhaltung entgegenzuarbeiten und vorhandene Wasseransammlungen im Körper durch innere Mittel zu entfernen. Dass sie dabei zu manchen Mitteln griffen, die allerdings den beabsichtigten Effect hervorzurufen im Stande waren, daneben aber jedenfalls noch so und so viele nachtheilige Wirkungen entfalteten, kann uns nicht Wunder nehmen. Es hiesse das Kind mit dem Bade ausschütten, wollte man deshalb über diese Mittel von vorne herein den Stab brechen. Erst der modernen experimentellen Pharmakologie war es möglich, scharfe Kritik zu üben; die Volksmedicin war nicht im Stande, immer mit Sicherheit zu entscheiden, ob das betreffende Mittel neben dem Nutzen, den es zu bringen schien, nicht noch einen Schaden verursachte, der ersteren überwog. Die Volksmedicin kennt eben nur eine rein symptomatische Behandlungsmethode und glaubt, mit einem Symptom auch die Krankheit zum Schwunde gebracht zu haben.

Wenn bei den Hippokratikern und ebenso bei Celsus, Plinius, Dioskorides, Scribonius Largus, Galen, Aetius, Paulus v. Aegina und Actuarius, zwei aller Wahrscheinlichkeit nach Cantharidin enthaltende Thiere (Kantharis und Buprestis bei Hippokrates genannt) als Mittel bei der Wassersucht genannt werden, so lässt sich sehr wohl denken, dass damit eine diuretische Wirkung erzielt werden konnte, ein nephritischer Hydrops dürfte aber kaum das geeignete Object für diese Behandlungsmethode gewesen sein.

Von pflanzlichen Mitteln erwähnt Hippokrates von solchen mit einem Gehalt an ätherischem Oele: Knoblauch, Porré, Zwiebel, Petersilie, Minze, Poley, Frauenhaar, Fenchel, Sellerie, Crithmum maritimum und den Samen von Fraxinus excelsior. Gurken, Melonen und Aepfel werden ebenfalls unter den harntreibenden Mitteln aufgeführt, desgleichen die Wurzel von Asphodelus ramosus L. (welche Rohrzucker enthält), der Saft von Cytisus (Medicago arborea) und endlich ein durch seinen Gehalt an Milchzucker diuretisch wirkendes, sonst rein diätetisch wirkendes Mittel, die Milch. Fast mit denselben Indicationen wendet das russische Volk noch heutzutage dieselben Mittel an. Ich zähle die russischen Volksmittel hier auf, wie sie sich im genannten Werke [1]) finden und verweise auf die daselbst angeführte Literatur.

Aconitum Lycoctonum (p. 144) wird nach Pallas von den Mokschanen bei hydropischen Geschwülsten gebraucht, in der Stadt Wladimir nach Lepechin auch bei Wassersucht. Schroff berichtet ferner über die Anwendung von Aconitarten gegen den Hydrops bei den Chinesen. Nach ihm wird ferner auch Aconitum Napellus zum selben Zwecke in Sibirien angewandt.

Acorus Calamus (p. 149) nimmt man als Samenaufguss, um eine diuretische Wirkung zu erzielen. Mit derselben Indication wird das Mittel schon 1673 im Kräuterbuche des Herrn Sirenius empfohlen (vgl. Demitsch).

Nach dem Gebrauche von Actaea spicata erzielt man nach Luce eine reichliche Harnabsonderung von fast schwärzlicher Farbe (p. 151).

---

[1]) W. Demitsch, Russische Volksheilmittel aus dem Pflanzenreiche l. c. p. 134 ff.; A. v. Henrici, ibid. Bd. IV, p. 1.

Dioskorides empfiehlt den Saft einer Actaea mit Wein gekocht bei Wassersucht (p. 152), Alexander v. Tralles ebenfalls (p. 153). Vielleicht ist damit der Holunder gemeint.

Adonis vernalis wird in den Steppengouvernements Russlands als Thee bei Hydrops getrunken, desgleichen eine Abkochung oder Tinctur der blüthentragenden Pflanze im Gouvernement Perm. In Kleinrussland werden Blätter und Stengel zu Bädern gebraucht (p. 153). Die Pflanze ist zuerst 1860 von Noss angewandt worden (p. 154), darauf von Kiwokurzow und ist durch Bubnow, der sie bei cardialem Hydrops empfiehlt, definitiv in den Arzneischatz aufgenommen worden.

Ein weiteres Volksmittel, die Alchemilla vulgaris, ist neuerdings von England aus als Diureticum empfohlen worden (p. 161).

Allium ursinum ist nach Haller ein gutes Diureticum (p. 164).

Anemone patens (p. 167) ist nach Kosteletzky in Russland ein Heilmittel gegen die Wassersucht.

Aristolochia Clematitis wird in Littauen auch als Diureticum gebraucht. Cornevin stellte in Frankreich Versuche an Pferden damit an und fand nach Darreichung der Pflanze ausser verschiedenen nervösen Symptomen immer eine sehr reichliche Harnabsonderung, welche längere Zeit hindurch bestehen blieb (p. 175).

Cochlearia Armoracia (p. 176) wird nach Dahl bei Wassersucht und Rheumatismus zum Einreiben des ganzen Körpers benutzt. Im Gouvernement Mohilew dient die Pflanze, zusammen mit Wacholderbeeren gekocht, innerlich genommen als Diureticum. Sie enthält nach Kosteletzky eine grosse Menge an ätherischem Oele (p. 177). Aus letzterem Grunde halte ich es für sehr wahrscheinlich, dass nicht nur bei innerlichem Gebrauche eine stärkere Diurese erfolgte, sondern dass dieselbe wohl auch eingetreten sein möge, wenn der Körper (s. oben) damit eingerieben wurde, denn bekanntlich werden ja ätherische Oele begierig von der Haut aufgenommen und dem Blute übermittelt.

Der Saft von Raphanus sativus gilt nach Deriker unter Anderem auch als ein Mittel gegen die Wassersucht. Dioskorides benutzte Wurzel und Samen zu demselben Zwecke (p. 178).

Artemisia Abrotanum (p. 179) wird von Dioskorides bei Dysurie empfohlen.

Artemisia Absinthium trinkt man im Gouvernement Kasan als Schnaps bei Hydrops. Auch dieser Pflanze schreiben Dioskorides und Plinius diuretische Wirkung zu (p. 180).

Asarum europaeum (p. 183) wird von Plinius als Diureticum empfohlen. Die Pflanze heisst bei ihm Nardos argria oder Asaron.

Succus Betulae recens wird als Diureticum in Russland gebraucht (p. 186); auch in Kurland habe ich davon gehört, dass das sog. „Birkwasser“, welches dem Baume im Frühjahr vor dem Springen der Blattknospen entzogen wird (durch Anbohren des Stammes), vom Volke als harntreibendes Mittel benutzt wird. Nach Kosteletzky wirken die Blätter der Betula diuretisch (p. 187).

Caltha palustris (welche ein nicotinähnliches Alkaloid enthalten soll) wird als Abkochung der Pflanze gegen Harnverhaltung und Wassersucht genommen (p. 187).

Die Samenmilch der Cannabis sativa gilt in manchen Gegenden als das beste Hausdiureticum (p. 189).

Convallaria majalis neuerdings auch als wirksames Diureticum in den wissenschaftlichen Arzneischatz aufgenommen, wird allgemein in Russland gegen Wassersucht gebraucht (p. 196).

Die Samenmilch der Cucumis sativa, welche schon Dioskorides und Plinius empfahlen, wird in Russland bei Harnverhaltung benutzt (p. 200).

Der Saft der Arbuse, Cucurbita citrullus, ist nach Deriker ein bekanntes Volksdiureticum. Popow und Gorinski fanden die Frucht in dieser Anwendung im Süden und im Kaukasus. Goldstaub empfahl sie auf Grund zahlreicher Versuche als harntreibendes Mittel, Popow will damit eclatante Erfolge gesehen haben (p. 201).

Die Samen von Cucurbita Pepo L. und Cucurbita maxima Duch. werden in einem alten Kräuterbuche (vgl. darüber Demitsch) als diuretisch wirkend empfohlen (p. 202).

Cynoglossum offic. wird von Alexander v. Tralles als Mittel bei Harnzwang gerühmt (p. 203).

Daphne[1]) (p. 206) ist schon von den Hippokratikern als harntreibendes Mittel gebraucht worden.

Veratrum album wird am Flusse Argun für das beste Mittel gegen Hydrops gehalten. Nach Kaschin wirkt es brechdurchfallerregend. Es soll digitalinartige Wirkung besitzen. Der Tod soll durch Muskelstarre des Herzens eintreten (p. 214).

Juniperus communis wird schon in dem alten Heilbuche „Hortus amoenus", aus dem 17. Jahrhundert erwähnt und eine Beerenabkochung als Diureticum empfohlen. S. Parpura sagt von der Pflanze: „Baccae et lignum Juniperi comm. praestantissimum remedium diureticum adhibentur decocti in forma." In Grusinien wird eine Beerenabkochung gegen Wassersucht getrunken (p. 218). Die Redaction des „Gesundheitsfreund", 1838, Nr. 11, betont die diuretische Wirkung. Auch am Flusse Argun sind die Juniperusbeeren ein Mittel gegen Wassersucht und Harnverhaltung, in den Gouvernements Perm, Twer und Wjatka ebenfalls, desgleichen in der Ukraine. In Livland wird bei Oedemen eine Abkochung der Zweige des Juniperus zu Fussbädern benutzt; zugleich wird eine Beerenabkochung getrunken. Auch in Kurland ist meines Wissens die harntreibende Wirkung des Juniperus wohl bekannt; man trinkt dort eine Abkochung der Zweige und Beeren. Bachmaier giebt die Tinct. Bacc. Junip. 2—3 mal täglich in Dosen von 8,0—10,0 nach dem Essen und rühmt ihre Vorzüge.

Lappa major und tomentosa (p. 222) wird von Dioskorides bei Dysurie benutzt und ist im Jahre 1884 von England aus von Neuem empfohlen worden.

Ledum palustre enthält nach Annenkow in den Blättern einen harntreibenden Stoff und ist ein russisches Volks-Diureticum (p. 222).

Levisticum officinale wird vom russischen Volke als harn-

[1]) cf. Moritz Springenfeld, Beitrag zur Geschichte des Seidelbastes. Dissertation. Dorpat 1890.

treibendes Mittel benutzt und ist schon 1850 von Kuprijanow als ausgezeichnetes Diureticum gerühmt worden (p. 223).

Lycopodium clavatum (p. 224) dient im Gouvernement Mohilew als Mittel gegen Wassersucht.

Plantago major und media wird in Russland Kindern bei Harnverhaltung eingegeben. Nach Krebel wird im Gouvernement Smolensk eine Abkochung als Diureticum getrunken (p. 226).

Die Wurzel von Rubus Chamaemorus ist nach Luce und Parpura ein Volks-Diureticum (p. 228). Im Gouvernement Jaroslaw wird ein starker Thee von den Blättern 4mal täglich glasweise bei Wassersucht getrunken. Baccae Rubi Cham. sind nach Dr. Trinowsky (cf. Demitsch) als gutes Diureticum bei Hydrocephalus der Kinder zu gebrauchen. Nach Popow wird eine Abkochung der Beeren und Blüthenkelche im Norden als Diureticum benutzt, seltener ein Branntweinaufguss. Nach Troitzky ist es in Sibirien beliebt und hilft noch, wo Adonis und Digitalis nicht mehr helfen. In Witebsk werden die Blüthen als Diureticum gebraucht. Popow fand darin eine Säure, welcher er eine reine Nierenwirkung zuschreibt (p. 229).

Sambucus nigra leistet nach Mstislawsky gute Dienste bei Wassersucht und wird mit dieser Indication in Deutschland schon längst gebraucht, ebenso im südlichen und westlichen Russland. Auch bei den Hippokratikern findet sich eine Andeutung davon. Nach Rosenthal wirken die Beeren schweiss- und harntreibend (p. 230).

Ein Pulver von Samen und Wurzeln der Urtica urens und U. dioica (p. 238) wird nach Krebel als Diureticum benutzt. So weit Demitsch.

Von anderen in Deutschland bekannten Volks-Diureticis ist noch zu nennen Solidago virga aurea. Massarel[1]) giebt darüber Folgendes an: Stengel, Blätter und Blüthen der Pflanze werden getrocknet und pulverisirt. Ein Esslöffel davon mit einem Ei verrührt (cf. darüber das weiter unten über die Petersilie Gesagte) wirkt vortrefflich diuretisch. Es ist in Deutschland ein altes Volksmittel und war deshalb sogar früher als „Summitates Virgae aureae" officinell. Einem alten Werke, dem „Quadripartitum Botanicum Simonis Paulli, Argentorati 1667", entnehme ich noch eine ganze Reihe pflanzlicher Diuretica. Ich muss mich begnügen, hier nur die Namen derselben aufzuzählen; einige der Mittel werden gelegentlich meiner Versuche später noch genauer besprochen. Als diuretisch wirkend erwähnt sind Folgende: Linaria (Herba urinaria κατ' ἐξοχὴν genannt) soll Harn und Schweiss treiben l. c. (p. 375); Fraxinus (Samen) l. c. (p. 310); Crithmum marinum l. c. (p. 278); Anisum l. c. (p. 203); Pisum minus (p. 435); Thymus (p. 154); Chaerophyllum (p. 257); Viola Martis (p. 167) der Samen bei Harnverhaltung; Acorus Calamus (p. 187); Capillus Veneris (p. 235); Caucalis, von Galen und Dioskorides empfohlen (p. 243); Cicer (p. 264); Cucumis (p. 279); Mentha (p. 395); Nasturtium aquat. (p. 409); Petroselinum (p. 428); Polygonum sive Sanguinaria (p. 439); Plantago aquat. (p. 437); Salvia, ein Decoct der Blätter (p. 466); Scordium (p. 478); Thlaspi (p. 503); Fructus Cynosbati (p. 56);

[1]) La verge d'or contre l'hydropsie cardiaque. Bull. de Thér 59, 1890, Nr. 9.

Kali geniculatum (p. 73); Fruchtkerne der Malus persica (p. 90); Astrantia s. Imperatoria (p. 212); Avena sativa als Bad (p. 214); Caryophyllum (p. 242); Cyperus (p. 283); Filipendula (p. 300); Levisticum (p. 373); Lithospermum, der Same in Weisswein (p. 376); Rubia tinct. (p. 456); Cynara (p. 265); Ruscus, die Blätter davon (p. 556); Flos africanus (p. 304); Juniperus.

Von weiteren Volks-Diureticis möchte ich schliesslich noch die Bohnenhülsen nennen, welche soeben jetzt von der medicinischen Welt wieder als Diureticum hervorgesucht worden sind, nachdem sie in manchen Gegenden, wie z. B. am Rhein, schon längst als solches beim Volke bekannt gewesen sind.

Was endlich das vornehmste Diureticum der wissenschaftlichen Medicin bei Herzfehler, die Digitalis purpurea anlangt, so ist der erste wissenschaftliche Beschreiber dieses Mittels, Withering[1]), ehrlich genug, anzugeben, dass er dasselbe keineswegs selbst erfunden, sondern von einem alten Weibe in Shropshire wisse, die damit mehrmals Fälle von Wassersucht curirt habe, welche von Aerzten aufgegeben gewesen seien.

Wie man sieht, ist die Zahl der Volks-Diuretica keine geringe. Beseelt von der Ueberzeugung, dass „gegen jede Krankheit auch ein Kraut gewachsen sei", sucht das Volk in der es umgebenden Flora nach geeigneten Pflanzen, und viele dieser als gute Mittel empirisch herausgefundenen Gewächse sind, nachdem sie die Kritik der Pharmakologen und Kliniker passirt haben, und nachdem die Chemie die wirksamen Stoffe daraus isolirt hat, in den wissenschaftlichen Arzneischatz aufgenommen worden; jedoch die Mehrzahl harrt noch einer genaueren Untersuchung. Es lohnt sich wohl der Mühe, den Weizen von der Spreu noch mehr zu sondern, als dies bisher geschehen ist. So manches Körnchen Wahrheit liegt noch darin verborgen. Es ist durchaus nicht unter der Würde des ärztlichen Standes, sich mit den Volksmitteln näher zu beschäftigen; nur wenn er ihre Wirkungen genau kennt, kann er vor dem Gebrauch derselben warnen, resp. den Gebrauch einschränken, im andern Falle aber in der gehörigen Form und Dosis empfehlen und so vielleicht ein Mittel, das einem Volke eigen ist, zum Gemeingut der ganzen leidenden Menschheit machen.

Ich selbst habe mich begnügt, fünf beliebig aus der Zahl der Volks-Diuretica herausgegriffene, nämlich Juniperus, Angelica, Levisticum, Petersilie und Sambucus mit anderen, von der Wissenschaft eingeführten zu vergleichen.

II. Diurese-Versuche am normalen Menschen.

Zum besseren Verständniss meiner Versuchsreihen muss ich Folgendes vorausschicken:

---

[1]) William Withering, An account of the Foxglove and some of its medical uses; with practical remarks on dropsy and other diseases. Birmingham 1785. Mit einer Abbildung.

Ich zähle jetzt 27 Jahre und bin gesund. Während der Versuche, die sich im Ganzen über mehr als 3 Monate erstrecken, habe ich nach Möglichkeit regelmässig gelebt. Täglich wurde annähernd dasselbe Wasserquantum mit den Nahrungsmitteln genommen und zwar:

Morgens: 180 ccm Kaffee. Zum Frühstück: 200 ccm Milch. Zum Mittage: 300 ccm Suppe. Nachmittags: 250 ccm Kaffee. Abends: 250 ccm Thee.	In Summa 1180 ccm Flüssigkeit.

Von festen Nahrungsmitteln zum Mittage Fleisch, zum Frühstück ein Butterbrod, Nachmittags Weissbrod, Abends Fleisch, Käse, Eier u. dergl., aber kein Brod, ebensowenig zum Morgenkaffee. Täglich bin ich 2 Stunden spazieren gegangen. Alkoholische Getränke, organische Säuren und scharfe Gewürze habe ich vermieden.

Ich weiss wohl, dass meine Versuche den Mangel haben, dass sie nicht bei völligem Stoffwechselgleichgewicht ausgeführt sind; anderseits habe ich mich aber überzeugen können, dass die Schwankungsbreite bei dieser Diät nur ca. 100 ccm betrug, und ich halte mich daher für berechtigt, Schlüsse aus meinen Versuchen zu ziehen, ob ein Mittel diuretisch wirkte oder nicht.

Ein zweiter Mangel ist der, dass ich die Versuche nur an mir anstellen und nicht auch noch eine andere Person dazu heranziehen konnte, und dass aus diesem Grunde nur wenige Beobachtungen mit einem Mittel gemacht werden konnten. Aus diesem Grunde wohnt natürlich meinen Versuchen keine zwingende Beweiskraft inne; das letzte Wort in dieser Sache wird nur die längere Zeit hindurch fortgesetzte klinische Beobachtung sprechen können. Doch dürften meine Resultate immerhin den Werth haben, dass sie am Menschen und nicht am Versuchsthiere gewonnen sind.

Die Beobachtungen erstrecken sich immer über 24 Stunden, gerechnet von 11 Uhr Vormittags des einen Tages bis 11 Uhr Vormittags des andern Tages. Ausgeführt habe ich die Versuche in meiner Wohnung, wo ich auch die nöthigen chemischen Prüfungen anstellte. Das spec. Gewicht des Harnes habe ich mit dem Aräometer unter den nöthigen Cautelen bestimmt, und zwar für jede einzelne entleerte Harnmenge und dann für die Gesammtmasse von 24 Stunden. Die Menge der festen Bestandtheile berechnete ich nach Häser nach der Formel: $T = (s-1)\ 2330$, wobei T = Trockensubstanz in Grammen bedeutet, s = spec. Gewicht. Ich habe dann die Summe der einzelnen Trockensubstanzen und die nach dem spec. Gew. der gesammten Harnmenge gefundene addirt und daraus das Mittel gezogen, da immer, wenn auch kleine Differenzen zwischen beiden vorhanden waren. Ausser dem Tage, an welchem das Mittel genommen wurde, habe ich auch noch den folgenden Tag beobachtet, um ganz sicher zu sein, die ganze Wirkung des betreffenden Mittels zu Gesichte zu bekommen. Da ich zu zwei verschiedenen Zeiten experimentirte, muss ich naturgemäss auch zwei verschiedene Normen angeben; ich lasse hier einige Normaltage folgen. T. bedeutet Trockensubstanz.

1. Normalversuche.

21. III. 1887. Erster Normalversuch der ersten Periode.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	56	sauer	gelb	1028	3,6554
1 „	54	„	„	1026	3,2713
3 „	64	„	„	1026	3,8771
4 „	62	„	„	1026	3,7559
5 „	66	„	„	1024	3.6907
6 „	60	„	„	1021	2,9358
7 „	50	„	„	1025	2,9125
12 „	95	„	„	1025	5,5337
Nachtharn	242	„	rothgelb	1034	19,1712
Zusammen	749	sauer	gelb	1028	48,8036 berechnet
					48.9647 gefunden
					48,8841 Mittel

1 Liter Harn enthält 65,24 g T.

22. III. 1887. Zweiter Normalversuch der ersten Periode.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	72	sauer	gelb	1025	4,1940
1 „	58	„	„	1025	3,3785
3 „	120	„	hellgelb	1026	7,2696
4 „	66	„	gelb	1026	3,9982
5 „	65	„	„	1027	4,0891
6 „	60	„	„	1025	3,4950
7 „	50	„	„	1028	3,2620
12 „	88	„	„	1029	5,9461
Nachtharn	255	„	rothgelb	1034	20,2011
Zusammen	834	sauer	gelb	1029	55,8336 berechnet
					56,3533 gefunden
					56,0934 Mittel

1 Liter Harn enthält 67,57 g T.

23. III. 1887. Dritter Normalversuch der ersten Periode.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	65	sauer	gelb	1027	4,0892
1 „	52	„	„	1026	3,1501
3 „	70	„	„	1027	4,4037
4 „	55	„	„	1026	3,3319
5 „	73	„	„	1025	4,2523
6 „	55	„	„	1026	3,3319
7 „	56	„	„	1029	3,7839
12 „	90	„	„	1027	5,6619
Nachtharn	280	„	„	1033	21,5292
Zusammen	796	sauer	gelb	1029	53,5341 berechnet
					53,7757 gefunden
					53,6549 Mittel

1 Liter Harn enthält 67,57 g T.

Ich habe dann noch an zwei zwischen den genannten und den unten folgenden Versuchen liegenden Tagen die Harnmenge bestimmt und folgende Zahlen erhalten.

9. IV. 1887. Vierter Normalversuch der ersten Periode.

Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
850	sauer	gelb	1026	51,4930

1 Liter Harn enthält 60,58 g T.

11. IV. 1887. Fünfter Normalversuch der ersten Periode.

Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
800	sauer	gelb	1026	48,4640

1 Liter Harn enthält 60,58 g T.

14. IV. 1887. Sechster Normalversuch der ersten Periode.

Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
810	sauer	gelb	1027	50,9571

1 Liter Harn enthält 62,91 g T.

Die Harnmenge der Normaltage schwankt also zwischen 749 und 850 ccm, die Menge der absoluten Trockensubstanz zwischen 48,4 und 56,0 g und die der im Liter zwischen 60,6 und 67,6 g.

8. II. 1891. Erster Normalversuch der zweiten Periode.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	85	sauer	gelb	1025	4,9512
2 „	100	„	„	1024	5,5920
3 „	80	„	„	1025	4,6600
5 „	95	„	„	1025	5,5337
7 „	130	„	„	1018	5,4522
9 „	120	„	„	1020	5,5920
12 „	100	„	„	1023	5,3590
Nachtharn	250	„	„	1028	16,3100
Zusammen	960	sauer	gelb	1024	53,4501 berechnet 53,6832 gefunden 53,5666 Mittel

1 Liter Harn enthält 55,92 g T.

9. II. 1891. Zweiter Normalversuch der zweiten Periode.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	50	sauer	gelb	1025	2,9125
2 „	85	„	„	1025	4,9512
3 „	110	„	„	1026	6,6638
5 „	85	„	„	1025	4,9512
7 „	100	„	„	1025	5,8250
9 „	98	„	„	1024	5,4801
12 „	90	„	„	1024	5,0328
Nachtharn	260	„	rothgelb	1029	17,5682
Zusammen	878	sauer	gelb	1026	53,3848 berechnet 53,1892 gefunden 53,2870 Mittel

1 Liter Harn enthält 60,58 g T.

10. II. 1891. Dritter Normalversuch der zweiten Periode.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	60	sauer	gelb	1025	3,4950
2 „	70	„	„	1024	3,9144
3 „	95	„	„	1024	5,3124
5 „	90	„	„	1023	4,8231
7 „	120	„	„	1022	6,1512
9 „	80	„	„	1023	4,2922
12 „	85	„	„	1025	4,9525
Nachtharn	270	„	„	1028	17,6148
Zusammen	870	sauer	gelb	1025	50.5556 berechnet 50.6775 gefunden 50,6165 Mittel

1 Liter Harn enthält 58,25 g T.

10. III. 1891. Vierter Normalversuch der zweiten Periode.

Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
900	sauer	gelb	1024	50,3280

1 Liter Harn enthält 55,92 g T.

14. III. 1891. Fünfter Normalversuch der zweiten Periode.

Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
950	sauer	gelb	1024	53,1240

1 Liter Harn enthält 55,92 g T.

16. III. 1891. Sechster Normalversuch der zweiten Periode.

Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
850	sauer	gelb	1026	51,4930

1 Liter Harn enthält 60,58 g T.

Ich habe mir hierbei insofern eine Abweichung von den Versuchen vom Jahre 1887 erlaubt, als ich nicht wie damals fast alle Stunde die Blase entleerte, sondern alle 2 Stunden, ein Umstand, der indessen nicht nachtheilig ins Gewicht fallen dürfte. Für das Jahr 1891 bewegt sich meine Norm, was die Harnmenge betrifft, zwischen 850 und 960 ccm, die Menge der festen Bestandtheile absolut zwischen 50,3 und 53,5 g und pro Liter zwischen 55,9 und 60,6 g; die Schwankungsbreite ist also fast dieselbe, wie im Jahre 1887.

2. Versuche mit Wasser und CO^2-Wasser.

24. III. 1887. 1 Liter Brunnenwasser um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	260	sauer	hellgelb	1006	3,6348
1 „	250	„	blassgelb	1003	1,7475
3 „	200	„	„	1002	1,3980
4 „	114	„	hellgelb	1016	4,2488
5 „	84	„	gelb	1020	3,9144
6 „	80	„	„	1020	3,7280
7 „	84	„	„	1021	4,1101
12 „	210	„	„	1026	12,7218
Nachtharn	230	„	„	1031	16,6129
Zusammen	1612	sauer	hellgelb	1014	52,1174 berechnet 52,5834 gefunden 52,3504 Mittel

1 Liter Harn enthält 32,62 g T.

	Normal	nach 1000 ccm Wasser
ccm	750—850	**1612**
T.	48,4—56,0	**52,3**

20. II. 1891. 1 Liter CO^2-Wasser um 12 Uhr[1]).

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	75	sauer	gelb	1026	4,5435
2 „	550	„	blassgelb	1002	2,5630
3 „	190	„	„	1009	3,9843
5 „	130	neutral	hellgelb	1020	6,0580
7 „	120	sauer	„	1022	6,1512
9 „	205	„	„	1018	8,5977
12 „	90	„	gelb	1020	4,1940
Nachtharn	200	„	„	1030	13,9800
Zusammen	1550	sauer	gelb	1014	50,0717 berechnet 50,5610 gefunden
					50,3163 Mittel

1 Liter Harn enthält 32,62 g T.

	Normal	nach 1000 ccm CO^2-Wasser
ccm	850—960	**1550**
T.	50,3—53,5	**50,3**

Was das Wasser betrifft, so sehen wir deutlich, dass von einer diuretischen Wirkung desselben nicht die Rede sein kann; es wird nicht einmal alles über die Norm genommene Wasser durch die Nieren ausgeschieden, was gar nicht zu verwundern ist, denn dem Körper stehen, falls er das Wasser nicht etwa aufspeichern will, drei Wege offen, auf denen er sich seines überschüssigen Wassers entledigen kann: die Nieren, die Lungen und die Haut. Was die Ausscheidung durch letztere betrifft, so konnte ich im ersten Versuch ganz deutlich nachweisen, dass sie erhöht war, denn eine halbe Stunde nach der Einverleibung trat ein sehr gut fühlbarer Schweiss auf. Ich muss dazu bemerken, dass ich durchaus keine stärkeren Bewegungen in dieser Zeit vorgenommen hatte, sondern ruhig an meinem Schreibtische sass; die Temperatur des Zimmers betrug 14° R. und meine Kleidung war nicht abnorm warm. Für eine vermehrte Ausscheidung durch die Lungen hatte ich selbstverständlich kein Kennzeichen. Der Puls blieb normal

[1]) Ich trank das Wasser um 12 und nicht um 11 Uhr, weil ich die Ausscheidung in 5 Stunden nöthig hatte, um meine Versuche mit den gleich zu erwähnenden Mori'schen vergleichen zu können.

(85 pro Min.). Bemerkenswerth ist es, dass die Menge der festen Harnbestandtheile gar nicht beeinflusst wurde, d. h. die Menge für 24 Stunden, wohl aber bemerkt man um 1 und 3 Uhr eine geringere Ausscheidung, welche aber wieder compensirt wird (vgl. 12 Uhr Nachts). — Was das CO^2-Wasser betrifft, so konnte ich auch hierbei den Ausbruch von Schweiss constatiren, zugleich nahm die Zahl meiner Pulsschläge zu. Bei dem einen Versuche, den ich damit anstellte, nahm die Ausscheidung der festen Harnbestandtheile einen regelmässigen Verlauf, doch lässt sich aus dem einen Versuche eben noch kein Gesetz aufstellen. Bei Besprechung der Wirkung von Bier und Wein auf die Diurese komme ich noch einmal auf das Wasser zurück.

3. Versuche mit Bier und Wein.

24. III. 1887. 1 Liter Bier um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	592	sauer	blassgelb	1001	1,3793
1 "	240	"	"	1007	3,9144
3 "	66	"	hellgelb	1016	2,4607
4 "	60	"	gelb	1022	3,0756
5 "	65	"	"	1024	3,6348
6 "	107	"	"	1025	6,2327
7 "	80	"	"	1026	4,8464
12 "	120	"	"	1027	7,5492
Nachtharn	285	"	rothgelb	1029	19,2574
Zusammen	1615	sauer	hellgelb	1014	52,4502 berechnet 52,6813 gefunden 52,5658 Mittel

1 Liter Harn enthält 32,62 g T.

	Normal	nach 1000 ccm Bier
ccm	750—850	**1615**
T.	48,4—56,0	**52,6**

26. III. 1887. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	84	sauer	gelb	1026	5,0887
1 "	45	"	"	1026	2,7271
3 "	40	"	"	1025	2,3300
4 "	50	"	"	1026	3,0390
5 "	60	"	"	1026	3,6348
6 "	50	"	"	1026	3,0390
7 "	50	"	"	1027	3,1455
12 "	140	"	"	1029	9,4598
Nachtharn	240	"	rothgelb	1031	17,3352
Zusammen	759	sauer	gelb	1028	49,7991 berechnet 49,5171 gefunden 49,6581 Mittel

1 Liter Harn enthält 65,24 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	750—850	**759**
T.	48,4—56,0	**49,7**

Da der nächste Tag sich normal verhielt, beobachtete ich ihn beim folgenden Versuche nicht mehr.

17. II. 1891. 1 Liter Bier um 12 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	60	sauer	gelb	1026	3,6348
2 „	520	„	blassgelb	1003	3,6338
3 „	300	„	„	1010	6,9900
5 „	170	„	hellgelb	1017	6,7337
7 „	40	„	gelb	1025	2,3300
9 „	65	„	„	1027	4,0891
12 „	70	„	„	1028	4,5668
Nachtharn	300	„	„	1030	20,9700
Zusammen	1525	sauer	hellgelb	1015	52,7542 berechnet 53,4189 gefunden
					53,0867 Mittel

1 Liter Harn enthält 34,95 g T.

	Normal	nach 1000 ccm Bier
ccm	850—960	**1525**
T.	50,3—53,5	**53,1**

Ich habe dann noch ein Mal 1 Liter Bier getrunken, wobei ich nur das Gesammtquantum des Harnes bestimmte und folgende Zahlen erhalten:

15. III. 1891. 1 Liter Bier.

Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
1580	sauer	hellgelb	1014	51,5396

1 Liter Harn enthält 32,62 g T.

	Normal	nach 1000 ccm Bier
ccm	850—960	**1580**
T.	50,3—53,5	**51,5**

12. III. 1891. 1 Liter Krim-Rothwein um 12 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	80	sauer	hellgelb	1020	3,7280
2 „	645	„ [1]	blassgelb	1002	3,0057
3 „	385	„ [1]	„	1010	8,9705
5 „	60	„	gelb	1025	3,4950
7 „	100	„	„	1028	6,5240
9 „	70	„	„	1028	4,5668
12 „	80	„	„	1028	5,2192
Nachtharn	200	„	rothgelb	1029	13,5140
Zusammen	1620	sauer	hellgelb	1013	49,0237 berechnet 49,0698 gefunden 49,0467 Mittel

1 Liter Harn enthält 30,29 g T.

	Normal	nach 1000 ccm Rothwein
ccm	850—960	**1620**
T.	50,3—53,0	**49,0**

Ich machte nun die Jodoformprobe mit dem Harn auf Alkohol und auch sie fiel positiv aus, indem nicht nur durch den Geruch Jodoform nachzuweisen war, sondern auch unter dem Mikroskop sich deutlich die charakteristischen sechsseitigen Jodoformkrystalle präsentirten.

13. III. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	70	sauer	gelb	1022	3,5882
2 „	80	„	„	1021	3,9140
3 „	120	„	„	1023	6,4308
5 „	80	„	„	1023	4,2872
7 „	140	„	„	1020	6,5240
9 „	100	„	„	1025	5,8250
12 „	130	„	„	1023	6,9667
Nachtharn	220	„	„	1026	13,3276
Zusammen	940	sauer	gelb	1023	50,8635 berechnet 50,3746 gefunden 50,6190 Mittel

1 Liter Harn enthält 53,59 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**940**
T.	50,3—53,5	**50,6**

[1]) Der Harn riecht deutlich nach dem Wein.

Der dem Versuche folgende Tag weist ebensowenig wie beim Bier eine Abweichung von der Norm auf. Das Bier war ein nach bayrischer Art gebrautes mit etwa 4% Alkohol; der Wein war ein aus der Krim stammender nicht sehr alter mit etwa 12% Alkohol. Die Versuche mit Wasser, Bier und Wein entstanden in Veranlassung einer Arbeit, die Lehmann veröffentlichte [1]). Es wird in dieser Arbeit die diuretische Wirkung des Bieres und Weines gerühmt und diese Behauptung durch die Thatsache gestützt, dass im Laufe von 5 Stunden der Genuss von Bier und Wein im Verhältniss zum Wasser die grösste Harnmenge lieferte. Als der treibende Factor im Bier und Wein wurde der Alkohol festgestellt, da nach einer Malz- und Hopfenabkochung keine grössere Diurese auftrat als nach Wasser. Vielleicht beeinflusst durch diese Veröffentlichung Lehmann's führt Vierordt in seiner „Diagnostik der inneren Krankheiten," Leipzig 1889, p. 362, den Satz an, dass „Bier und Wein die Harnmenge mehr steigern, als der mit ihnen eingeführten Wassermenge entspricht." Harnack [2]) äussert sich viel vorsichtiger über diesen Punkt, indem er sagt: „Ueber die Einwirkung des Weingeistes auf die Nieren wissen wir noch nichts Genaueres. Gewöhnlich nimmt man an, dass die Harnsecretion durch denselben vermehrt wird, doch nehmen wir mit dem Weingeist meist auch grössere Flüssigkeitsmengen zu uns, so dass es unbestimmt bleibt, wie viel der Weingeist zur Vermehrung der Diurese beigetragen hat." Doch kehren wir zu den Lehmann-Mori'schen Versuchen zurück. Die Beobachtung der Ausscheidung erstreckt sich hier nur über 5 Stunden, was von vornherein etwas willkürlich ist. Hätten Lehmann und Mori ihre Beobachtungen über 24 Stunden ausgedehnt, so wäre das Resultat ein ganz anderes gewesen. Ich stelle hier die Zahlen, die Mori gefunden hat, den von mir gefundenen gegenüber.

Harnmenge 5 Stunden nach Genuss von

Substanz	Beobachter	
	Lehmann-Mori	Raphael
1000 ccm Wasser . .	385 ccm	924 ccm
1000 „ CO^2-Wasser	629 „	870 „
1000 „ Bier . . .	1012 „	974 „
1000 „ Wein . . .	1614 „	1090 „

Der Unterschied zwischen meinen Zahlen und denen Lehmann-Mori's erklärt sich daraus, dass, da meine Beobachtungen sich über 24 Stunden erstreckten, nicht bei nüchternem Magen experimentirt werden konnte; sonst komme ich zu ähnlichen Resultaten, indem ich nach Bier und Wein die stärkste Diurese hatte. Es scheint also zunächst, dass Bier und Wein diuretisch wirken. Betrachtet man nun aber die in 24 Stunden ausgeschiedene Harnmenge, so ist eine Zu-

[1]) l. c. Ueber die diuretische Wirkung des Bieres, nach Versuchen von Dr. Mori aus Japan. Biolog. Centralbl. 1887, p. 534.

[2]) Handbuch der Arzneimittellehre etc. Hamburg und Leipzig 1883.

nahme absolut nicht wahrzunehmen, es wird vielmehr ganz wie beim Wasser durch die Nieren noch nicht einmal das ganze Plus an Flüssigkeit, welches zugeführt wurde, ausgeschieden. Von einer diuretischen Wirkung kann also keine Rede sein, denn ein diuretisch wirkendes Mittel ist doch nur ein solches, das, unabhängig von der eingeführten Wassermenge, die absolute Menge des Harnes in 24 Stunden zu vermehren im Stande ist. Ist das nun beim Biere und Weine der Fall? Die Antwort darauf lautet strict: Nein. Es tritt hier nur der Zustand ein, den ich als „Tachyurie" bezeichnen möchte. Ich meine damit eine schnellere Ausscheidung der zugeführten Flüssigkeitsmengen. Alles bis jetzt Gesagte gilt nur für die Menge von 1 Liter Bier oder Wein. Schon Lehmann und Mori fanden, dass jede weiter zugeführte Alkoholmenge die Diurese steigert, eine Erfahrung, die Jeder an sich machen kann, der ein etwas protrahirteres Zechgelage mitgemacht hat. Er bemerkt am nächsten Tage unter anderen zweierlei: Einen brennenden Durst und eine verminderte Harnmenge, als Beweis dafür, dass dem Körper mehr Wasser entzogen worden ist. Hier handelt es sich aber auch um Bier- und Weinmengen, die 1 Liter weit übersteigen. Dies giebt uns auch einen Fingerzeig, wie es eventuell zu einer Nierenwirkung des Alkohols kommen kann. Derselbe wird zwar zum grössten Theile im Körper verbrannt; bevor dies aber der Fall ist, kreist er eine Zeit lang im Blute und zieht Wasser mit ins Blut. Das wasserreicher[1]) gewordene Blut sucht möglichst schnell das Wasser durch die von Alkohol specifisch gereizten Nieren loszuwerden. — Nun scheint der Alkohol, so lange er ein gewisses Mass nicht überschreitet, sehr schnell verbrannt zu werden, denn nach 1 Liter Bier konnte ich im Harne nichts von Alkohol nachweisen. Es hört also bald die causa peccans und damit die vermehrte Wasserausscheidung auf. In diesem Falle kann also von einer specifischen Nierenwirkung nicht die Rede sein. Wird die Alkoholdosis aber so gross, dass leicht nachweisbare Mengen in den Harn übergehen, dann lässt sich anstandslos auch eine specifische Nierenwirkung annehmen, doch dauert dieselbe bei der schnellen Ausscheidung nur sehr kurze Zeit an. Die Wirkung des Bieres und Weines setzt sich also aus zwei Factoren zusammen, aus der Tachyurie, der schnelleren Ausscheidung der eingeführten Wassermengen und möglicherweise aus einer specifischen Nierenwirkung. Bei nicht zu grossen Dosen kommt nur die erste, rein physikalische Wirkung in Frage.

Erwähnen will ich noch, dass bei 1 Liter Bier oder Wein bei mir kein Schweiss auftrat wie nach 1 Liter Wasser. Die Vermehrung der Pulszahl, welche Zimmerberg[2]) als „gar nicht von der Alkoholwirkung abhängig", sondern als „durch die Situation herbeigeführt" bezeichnet, „in der die alkoholischen Getränke gewöhnlich consumirt werden", konnte ich vorzüglich beobachten. Nach dem Genuss von

[1]) Eine mit dem Fleischl'schen Hämoglobinometer von meinem Collegen Leepin freundlichst übernommene Bestimmung ergab bei mir vor dem Genuss von 1 Liter Bier 107 % Hb., nach Verlauf von 2 Stunden nach dem Genuss 101 % Hb., also eine deutliche Verdünnung des Blutes.

[2]) Vgl. Schmiedeberg, Arzneimittellehre (Leipzig 1883) p. 40.

Bier stieg die Pulsfrequenz im Laufe einer Stunde von 85 auf 125, beim Wein sogar auf 135 pro Minute und blieb auf dieser Höhe ungefähr 2 Stunden lang, ohne dass ich mich „eines lebhaften Gebahrens“ (cf. l. c.) befleissigte.

Fragt man nun, ob der Alkohol als Diureticum eine Zukunft am Krankenbett hat, so möchte ich diese Frage in gewissem Sinne verneinen. In den Dosen, in welchen er wirklich diuretisch wirkt, dürfte die narkotische Wirkung, ganz abgesehen von anderen Nebenwirkungen, eine solche Höhe erreichen, wie sie am Krankenbette contraindicirt ist; bei cardialem Hydrops käme auch noch die Vermehrung der Pulsfrequenz in Frage. Auch Gurwitsch[1]) erklärt den Alkohol keineswegs für ein unbedingtes Diureticum, denn er fand, dass die Menge des ausgeschiedenen Harns bei seiner Versuchsanordnung nicht vermehrt wurde. Nur in dem Falle, wo es sich darum handelt, die Niere schnell unter einem hohen Secretionsdruck zu durchspülen, dürfte sich, meine ich, ein leichter Wein oder ein gutes Bier empfehlen.

4. Versuche mit Milch und Milchzucker.

5. IV. 1887. 1 Liter Milch um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	84	sauer	gelb	1025	4,8930
1 „	400	„	blassgelb	1001	0,9320
3 „	256	„	hellgelb	1005	2,8824
4 „	260	„	„	1007	4,2406
5 „	218	„	„	1006	3,0476
6 „	240	„	„	1016	8,9472
7 „	70	„	„	1024	3,9144
12 „	190	„	„	1023	10,1821
Nachtharn	230	„	gelb	1025	13,3975
Zusammen	1948	sauer	hellgelb	1012	53,4368 berechnet 54,4660 gefunden
					53,9014 Mittel

1 Liter Harn enthält 27,96 g T.

	Normal	nach 1000 ccm Milch
ccm	750—850	**1948**
T.	48,4—56,0	**53,9**

[1]) A. O. Gurwitsch, Ueber den Einfluss des Alkohols auf den Verlauf der Albuminurie bei Nephritis. Dissertation. St. Petersburg 1890. Russisch.

6. IV. 1887. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	87	sauer	gelb	1023	4,6623
1 „	63	„	„	1023	3,3761
3 „	70	„	„	1024	3,8144
4 „	74	„	„	1025	4,3105
5 „	60	„	„	1026	3,6348
6 „	82	„	„	1026	4,9675
7 „	50	„	„	1024	2,7960
12 „	94	„	„	1028	6,1325
Nachtharn	235	„	„	1032	17,5216
Zusammen	815	sauer	gelb	1028	51,2157 berechnet 51,2716 gefunden
					51,2436 Mittel

1 Liter Harn enthält 65,24 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	750—850	**850**
T.	48,4—56,0	**51,2**

7. IV. 1887. 1 Liter Milch um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	142	sauer	blassgelb	1002	0,6617
1 „	410	„	„	1001	0,9553
3 „	262	„	„	1009	5,4951
4 „	190	„	hellgelb	1018	7,9686
5 „	110	„	„	1020	5,1260
6 „	120	„	„	1020	5,5920
7 „	220	„	„	1010	5,1260
12 „	280	„	„	1021	13,7004
Nachtharn	330	„	gelb	1025	19,2225
Zusammen	2114	sauer	hellgelb	1011	53,8476 berechnet 54,1818 gefunden
					54,0147 Mittel

1 Liter Harn enthält 25,63 g T.

	Normal	nach 1000 ccm Milch
ccm	750—850	**2114**
T.	48,4—56,0	**54,0**

8. IV. 1887. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	60	sauer	gelb	1023	3,2154
1 „	55	„	„	1024	3,0756
3 „	90	„	„	1024	4,9328
4 „	45	„	„	1025	2,6212
5 „	50	„	„	1024	2,7960
6 „	75	„	„	1025	4,3687
7 „	60	„	„	1024	3,3552
12 „	120	„	„	1024	6,7104
Nachtharn	240	„	„	1029	16,2168
Zusammen	785	sauer	gelb	1026	47,2921 berechnet 47,5553 gefunden
					47,4237 Mittel

1 Liter Harn enthält 60,58 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	750—850	**785**
T.	48,4—56,0	**47,4**

6. III. 1891. 30 g Milchzucker um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	60	sauer	gelb	1024	3,3552
2 „	165	„	hellgelb	1020	7,6890
3 „	115	„	„	1019	5,0910
5 „	200	„	„	1018	8,3980
7 „	185	„	„	1010	4,3105
9 „	80	„	gelb	1023	4,2872
12 „	100	„	„	1023	5,3590
Nachtharn	305	„	„	1025	17,7662
Zusammen	1210	sauer	gelb	1020	56,2561 berechnet 56,3860 gefunden
					56,3210 Mittel

1 Liter Harn enthält 46,60 g T.

	Normal	nach 30 g Milchzucker
ccm	850—960	**1210**
T.	50,3—53,5	**56,3**

Im Harn ist kein Zucker nachzuweisen.

7. III. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	45	sauer	gelb	1025	2,6212
2 „	60	„	„	1023	3,2154
3 „	40	„	„	1025	2,3300
5 „	80	„	„	1024	4,4736
7 „	105	„	„	1021	5,1376
9 „	100	„	„	1026	6,0580
12 „	165	„	„	1025	9,6112
Nachtharn	250	„	rothgelb	1028	16,3100
Zusammen	845	sauer	gelb	1025	49,6570 berechnet 49,2212 gefunden
					49,4391 Mittel

1 Liter Harn enthält 58,25 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**845**
T.	50,3—53,5	**49,4**

Die Anwendung der Milch bei Wassersucht lässt sich bis in das graue Alterthum verfolgen. Bei Hippokrates am Ende des II. Buches „de epid.“ [1]) heisst es: „Bei beginnender Wassersucht reiche 8 Schalen Milch zu trinken.“ Als ich 1887 meine Versuche mit Milch begann, war die Arbeit von Germain Sée, die gleich näher besprochen werden soll, noch nicht erschienen. Es war mir aufgefallen, dass nach dem Genuss von Milch immer relativ viel Harn producirt wurde, und da ich in der Zeit meine Versuche mit Bier etc. vornahm, beschloss ich, auch die Milch in den Kreis meiner Beobachtungen zu ziehen; die Resultate, welche ich erhielt, waren derartig, dass ich auf eine specifisch diuretische Wirkung der Milch schliessen musste. Welcher der Milchbestandtheile die Ursache zur vermehrten Diurese war, konnte ich damals nicht feststellen, da ich meine Versuche abbrechen musste. Inzwischen ist 1889 eine Arbeit von Germain Sée [2]) erschienen, welche die Sache klar legt. Nach dieser kommt die diuretische Wirkung dem Milchzucker zu. Uebrigens ist schon in den vierziger Jahren der Milchzucker von Chrétien, de Montpellier, Serres, d'Alais, Pécholier bei allen Formen von Hydrops empfohlen worden. G. Sée fand, dass bei Einnahme von 200 g Milchzucker immer Lactosurie auftrat, was auch Blot, Hofmeister, Johannowsky, Kalten-

---

[1]) Citirt nach Kobert, Hist. Stud. aus dem pharm. Inst. der kaiserl. Univ. Dorpat (Halle a. S. 1889) Bd. I., p. 107.

[2]) Germain Sée, Un nouveau médicament diurétique dans les maladies cardiaques. Bull. de l'Acad. de Méd. [3 série] XXI, 1889, Nr. 33, p. 845. Ferner: Le sucre de lait considerée comme médicament diurétique. Les nouveaux remédes, par Dr. G. Bardet et A. Delpech, Tome XV (Paris 1889) p. 309 ff.

bach und de Sinety gefunden haben (p. 312). Die Resorption ist eine sehr langsame, so dass der Zucker bei kleineren Dosen in den Geweben verbrannt wird. Er hat also den Werth eines Sparmittels für den Organismus. 100 g bilden die Grenze, bis zu der noch Zucker verbrannt wird, was darüber ist, wird unverändert durch den Harn abgeschieden. Sée hat in 25 Fällen das Mittel erprobt und zwar in 3 Fällen von Aorteninsufficienz, in 4 von Mitralinsufficienz, in 3 von Mitralstenose, 3 von Herzverfettung, 5 von Myocarditis, 2 von Morbus Basedowii mit Mitralfehler, 1 von Bradycardie, 3 von Arteriosclerose der Coronararterien und 1 von Angina pectoris. Alle ödematischen Infiltrationen schwanden bei 6tägigem Gebrauche, nur 2mal wurde Diarrhöe beobachtet. Unser Autor schreibt dem Milchzucker eine specifische Einwirkung auf die Nierenepithelien zu, da er bei Injection von Milchzucker in die Venen keine Blutsteigerung bemerkte. Dasselbe haben Ch. Richet und Rob. Moutard-Martin schon früher für den Zucker im Allgemeinen gefunden [1]). Eine Ausscheidung von Milchsäure durch den Harn nach Gebrauch von Milchzucker ist von ihm nie beobachtet worden. Da die Lactose nur in den Fällen wirken soll, wo die Nierenepithelien noch intact sind, so schreibt G. Sée dem Milchzucker geradezu diagnostische Bedeutung zu; er sagt darüber: L'action diurétique nous permit donc de mesurer l'état anatomique ou fonctionnel de ces cellules; la lactose remplis ainsi l'office d'un veritable néphromètre (l. c. p. 318). Ueberschreitet der Eiweissgehalt des Harnes 0,6—1,0 g pro Mille, so soll Milchzucker nicht mehr wirken. Er empfiehlt den reinen Milchzucker und nicht die Milch, da das Caseïn und Fett der Milch die Wirkung beeinträchtigen sollen. G. Sée schreibt dem Milchzucker eine specifische Einwirkung auf die Epithelien der Niere zu. Wie diese aber zu Stande kommen soll, da die diuretische Wirkung auch dann eintritt, wenn der Zucker vollständig im Körper verbrannt wird und nichts davon im Harne erscheint, ist nicht recht klar. Es lässt sich, glaube ich, ungezwungen annehmen, dass die Wirkung dadurch zu Stande kommt, dass der Milchzucker den Geweben das Wasser entzieht, welches nun im Harn erscheint. Meine Versuche bestätigen die diuretische Wirkung des Milchzuckers vollkommen. — Derselbe ist jedenfalls insofern von grossem Werthe, als er zugleich Medicament und Nahrungsmittel ist. Anhangsweise sei bemerkt, dass auch Meilach [2]) gefunden hat, dass Glykose, namentlich in Form einer Traubenkur, stark diuretisch wirkt und zwar ohne Glykosurie zu erregen. Vom reinen Traubenzucker kann man bis 150 g pro Tag einem Menschen geben, ohne dass etwas davon unverbrannt im Harn weggeht.

---

[1]) Ch. Richet et Moutard-Martin, Influence du sucre dans les veires sur la secretion renale. Compt. rend. de l'acad. des sc. T. 89, 1879, Nr. 9. 0,5 g Invertzucker genügt pro Kilogramm Thier, um bei directer Injection ins Venensystem binnen weniger Minuten eine starke Diurese anzuregen.

[2]) Sophie Meilach, Ueber die Anwendung der Glykose als Diureticum. Wiener med. Wochenschr. 1890, Nr. 38. Vgl. auch Vespa, Ric. eseguite nell' Ist. di Farm. di Roma I, 1893, p. 215.

5. Versuche mit Tartarus boraxatus und Tartarus natronatus.

27. III. 1887. 20 g Tartar. boraxat. um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	80	sauer	gelb	1025	4,6600
1 „	70	„	„	1025	4,0775
3 „	85	„	„	1021	4,1590
4 „	60	neutral	„	1025	3,4950
5 „	86	alkalisch	„	1026	5,2098 [1]
6 „	70	„	„	1030	4,8930
7 „	80	neutral	„	1027	5,0328
12 „	120	sauer	„	1027	7,5492
Nachtharn	254	„	rothgelb	1028	16,5709
Zusammen	905	neutral	gelb	1027	55,6474 berechnet 56,9335 gefunden 56,4904 Mittel

1 Liter Harn enthält 62,91 g T.

	Normal	20 g Tartarus boraxatus
ccm	750—850	**905**
T.	48,4—56,0	**56,5**

28. III. 1887. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	50	sauer	gelb	1025	2,9125
1 „	55	„	„	1025	3,2037
3 „	60	„	„	1025	3,4950
4 „	65	„	„	1025	3,7864
5 „	53	„	„	1025	3,0872
6 „	65	„	„	1026	3,9377
7 „	66	„	„	1026	4,1520
12 „	140	„	„	1027	8,8074
Nachtharn	290	„	rothgelb	1029	19,5953
Zusammen	844	sauer	gelb	1027	52,9762 berechnet 53,0960 gefunden 53,0361 Mittel

1 Liter Harn enthält 62,91 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	750—850	**844**
T.	48,4—56,0	**53,0**

[1] Der Harn ist flockig getrübt; auf Zusatz von Essigsäure entweicht unter Aufbrausen CO^2 und der Harn wird klar.

29. III. 1887. 20 g Tartar. boraxat. + 1 Liter Wasser um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	190	sauer	hellgelb	1007	3,0989
1 "	494	"	blassgelb	1003	3,4530
3 "	200	neutral	"	1006	2,7960
4 "	253	"	hellgelb	1012	7,0738 [1]
5 "	120	alkalisch	"	1016	4,4736 [1]
6 "	115	"	"	1018	4,8231 [1]
7 "	130	neutral	"	1020	6,0580 [1]
12 "	312	sauer	gelb	1021	15,2661
Nachtharn	398	"	"	1024	22,2561
Zusammen	2192	neutral	hellgelb	1014	69,2986 berechnet 71,5030 gefunden 70,4008 Mittel

1 Liter Harn enthält 32,62 g T.

	Normal	20,0 Tartar. bor. + 1000,0 H^2O
ccm	750—850	**2192**
T.	48,4—56,0	**70,4**

30. III. 1887. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	60	sauer	gelb	1024	3,3552
1 "	45	"	"	1024	2,5164
3 "	40	"	"	1022	2,0504
4 "	50	"	"	1024	2,7960
5 "	65	"	"	1025	3,7862
6 "	65	"	"	1024	3,6348
7 "	50	"	"	1025	2,9125
12 "	90	"	"	1026	5,4522
Nachtharn	198	"	"	1030	13,8402
Zusammen	663	sauer	gelb	1026	40,3439 berechnet 40,1645 gefunden 40,2542 Mittel

1 Liter Harn enthält 60,58 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	750—850	**663**
T.	48,4—56,0	**40,2**

[1] Der Harn ist flockig getrübt; auf Zusatz von Essigsäure löst sich die Trübung unter CO^2-Entwicklung.

Die beiden Versuche bieten insofern ein sehr von einander abweichendes Bild dar, als im ersten Falle, wo ich das Mittel ohne Wasser nahm, der absolute Zuwachs an Harn ein viel geringerer ist, als in dem zweiten Falle. Fragen wir nach der Erklärung dieses verschiedenen Verhaltens, so ist sie wohl in Folgendem zu suchen:

Beim ersten Versuche, wo ich den Tartar. borax. trocken nahm, hatte ich am Tage vier fast flüssige Ausleerungen, während ich normaler Weise täglich einen festen Stuhl hatte; beim zweiten Versuche (Tartar. borax. + 1 Liter Wasser) betrug die Zahl der Ausleerungen nur drei, der Stuhl war breiig und nicht flüssig. Nun liegen die Dinge in dem ersten Falle offenbar so, dass das Salz, in Substanz genommen, zum grössten Theile per anum abging, indem es, auf den Verdauungstractus einen sehr grossen Reiz ausübend, einen Erguss von Wasser [1]) in das Darmlumen verursachte. Bei der schnellen Entleerung konnte natürlich nicht viel resorbirt werden, daher auch der geringe Zuwachs an Trockensubstanz im Harn. Dass das Mittel aber trotzdem noch diuretisch wirkte, geht daraus hervor, dass die Harnmenge die Norm doch noch um ca. 100 ccm überstieg, obwohl schon durch den Stuhl reichlich 1500 ccm Wasser abgegangen waren.

Im zweiten Falle, wo das Mittel nicht in so concentrirter Form einwirkte, wurde das Salz resorbirt, und die Menge der festen Bestandtheile im Harne stieg daher auf 70,4 g. Hierbei konnte sich die Wirkung auf die Diurese besser entfalten und der Zuwachs an Harn beträgt, wenn man die Zahl, welche ich nach 1 Liter Wasser erhielt, davon abzieht, über 500 ccm, was für einen normalen Organismus, der gar nichts an überflüssigem Wasser aufzuweisen hat, schon recht viel bedeuten will. Hand in Hand mit dieser Steigerung ging ein intensives Durstgefühl einher, welches ich, um den Versuch nicht zu stören, nicht befriedigte. Am nächsten Tage sehen wir denn auch das eintreten, was Harnack [2]) mit den Worten bezeichnet: „Der Harnfluth pflegt bald eine Harnebbe zu folgen“, und zwar in meinem Falle auch eine Ebbe, was die Menge der festen Substanz anlangt, welche auf 40 g sank. Vielleicht war am Tage vorher ausser dem eingeführten Salze noch ein gewisser Theil der Körpersalze über die Norm ausgeschieden worden, denn zu den 70,4 g, welche im Harne durch den Aräometer nachzuweisen waren, ist noch das im Harn suspendirte Salz zu addiren, auf welches der Aräometer natürlich nicht reagiren konnte. Die Menge der festen Bestandtheile dürfte also noch um mehrere Gramm zu niedrig gegriffen sein.

Bei Besprechung des Tartarus natronatus komme ich noch einmal auf den Tartarus boraxatus zurück.

---

[1]) Anatol Flemming, Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Wirkung von salischen Abführmitteln auf den Darm. Inaug.-Dissertation. Dorpat (St. Petersburg) 1893, p. 54: „Die neutralen Salze der Alkalien verursachen, in Form ihrer Lösungen in den Darm gebracht, wenn diese Lösungen eine gewisse Concentration überschreiten, einen Erguss von Flüssigkeit in alle Theile des Darms, in welche die Lösung gelangt.“

[2]) Arzneimittellehre (Hamburg 1883) p. 176.

1. IV. 1887. 20 g Tartar. natron. um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	92	sauer	gelb	1023	4,8902
1 „	92	„	„	1021	4,5015
3 „	87	„	„	1026	5,2704
4 „	50	neutral	„	1029	3,3785 [1]
5 „	60	alkalisch	„	1026	3,6348 [1]
6 „	45	„	„	1028	2,9358 [1]
7 „	40	„	„	1028	2,6096 [1]
12 „	120	neutral	„	1028	7,8288
Nachtharn	236	sauer	rothgelb	1029	15,9465
Zusammen	822	neutral	gelb	1027	50,9961 berechnet 51,7120 gefunden 51,3540 Mittel

1 Liter Harn enthält 62,91 g T.

	Normal	20,0 Tartar. natron.
ccm	750—850	**822**
T.	48,4—56,0	**51,3**

2. IV. 1887. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	55	sauer	gelb	1024	3,0756
1 „	60	„	„	1024	3,3552
3 „	85	„	„	1025	4,9512
4 „	45	„	„	1024	2,5164
5 „	50	„	„	1025	2,9125
6 „	65	„	„	1025	3,7862
7 „	40	„	„	1026	2,4232
12 „	90	„	„	1027	5,6619
Nachtharn	250	„	„	1029	16,8925
Zusammen	740	sauer	gelb	1026	45,5747 berechnet 44,8292 gefunden 45,2019 Mittel

1 Liter Harn enthält 60,58 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	750—850	**740**
T.	48,4—56,0	**45,2**

[1] Der Harn flockig getrübt; auf Zusatz von Essigsäure löst sich die Trübung unter CO^2-Entwicklung.

3. IV. 1887. 20 g Tartar. natronat. + 1 Liter Wasser.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	180	sauer	hellgelb	1005	2,0970
1 „	146	„	blassgelb	1001	0,3402
3 „	114	„	„	1002	0,5312
4 „	94	neutral	„	1003	0,6570 [1]
5 „	200	„	„	1011	5,1260 [1]
6 „	48	alkalisch	hellgelb	1022	2,4705 [1]
7 „	60	„	„	1025	3,4950 [1]
12 „	248	neutral	gelb	1026	15,0238
Nachtharn	300	sauer	rothgelb	1031	21,6690
Zusammen	1390	neutral	hellgelb	1019	51,4097 berechnet 51,5353 gefunden 51,4725 Mittel

1 Liter Harn enthält 44,28 g T.

	Normal	20,0 Tartar. natr. + 1000,0 H^2O
ccm	750—850	**1390**
T.	48,4—56,0	**51,5**

4. IV. 1887. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	65	sauer	gelb	1024	3,6348
1 „	50	„	„	1023	2,6795
3 „	70	„	„	1024	3,9144
4 „	83	„	„	1024	4,6413
5 „	48	„	„	1025	2,7960
6 „	64	„	„	1024	3,5788
7 „	45	„	„	1025	3,1455
12 „	98	„	„	1025	5,7085
Nachtharn	225	„	„	1030	15,7275
Zusammen	748	sauer	gelb	1026	45,8263 berechnet 45,3138 gefunden 45,5700 Mittel

1 Liter Harn enthält 60,58 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	750—850	**748**
T.	48,4—56,0	**45,6**

[1] Der Harn flockig getrübt; die Trübung löst sich auf Essigsäurezusatz unter CO^2-Entwicklung.

In beiden Fällen, wo ich das Mittel nahm, war die Wirkung auf den Darm stärker als die auf die Diurese. Sowohl als ich es trocken nahm, als auch beim Einnehmen mit Wasser, hatte ich jedesmal fünf fast flüssige Stühle, so dass also ein grosser Theil des Wassers den Körper per anum verliess; nichts desto weniger sinkt die Harnmenge nicht unter das Niveau des Normalen, was sich nur so erklären lässt, dass die Diurese jedenfalls doch etwas beeinflusst wird. Bekanntlich erscheinen die pflanzensauren Alkalien als kohlensaure im Harne, was ich sowohl beim Tartar. boraxat., als auch beim Tartar. natron. nachweisen konnte. Aber diese Umwandlung ist doch nur bei sehr grossen Dosen so stark, dass die Reaction des Harnes alkalisch wird. Bei mir war sie jedenfalls nach 20,0 Tartar. natron. im gemischten Tagesharn noch neutral. Ganz analoge Erfahrungen hat auch Beckmann [1]) gemacht. Ob hier etwa wie beim Eingeben von Kalkwasser ein Theil des Alkalis an Carbaminsäure gebunden wird, habe ich nicht untersucht.

Weikart [2]) erklärt die diuretische Wirkung der kohlensauren Salze dadurch, dass das Salz beim Durchtritt durch die Niere dem Blute mehr Wasser entnehme und es an sich binde, so dass es später nicht zur Resorption gelangen könne. Das wäre also ein rein physikalischer Vorgang. Uebrigens dürfte die Physik in Zukunft wohl häufiger, als es bis jetzt geschieht, zur Erklärung der diuretischen Wirkung verschiedener Stoffe herangezogen werden, nachdem Dreser [3]) auf diesem Gebiete so Erfreuliches geleistet hat.

Der Eintritt einer stärkeren Diurese wird beim Seignettesalz durch die gleichzeitige starke Darmwirkung desselben verhindert; beim Tartar. boraxat., wo diese Wirkung eine viel schwächere ist, tritt die vermehrte Diurese prompt ein, doch scheint es, dass dabei die Gegenwart des Borax eine grosse Rolle spielt. Ob die Diurese nach demselben auf directe Nierenwirkung zu beziehen ist, oder ebenfalls einfach physikalischen Gesetzen gehorcht, lässt sich aus meinen Versuchen nicht erkennen. Jedenfalls aber geht aus denselben hervor, **dass wir im Tartarus boraxatus ein für den Menschen ganz vorzügliches Diureticum besitzen, dass dagegen der Tartarus natronatus zur Erzielung einer tüchtigen Diurese beim Menschen wenig brauchbar ist.**

---

[1]) Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des citronensauren und kohlensauren Natrons auf die Ausscheidung der Alkalien. Dissertation. Dorpat. 1889.

[2]) Arch. der Heilkunde Bd. 2, 1861, p. 69.

[3]) Arch. für exp. Path. und Pharm. Bd. 29, 1892, p. 303. Diese Arbeit erschien erst lange nach der meinigen; ich konnte dieselbe daher natürlich nicht berücksichtigen. Dreser untersuchte den Gefrierpunkt des Harns unter dem Einflusse verschiedener Diuretica und verglich ihn mit dem des Blutes. Er kam dabei zu dem sehr wichtigen Ergebniss, dass der Harngefrierpunkt unter den Blutgefrierpunkt sinken kann, dass mithin der Harn dünner werden kann als das Blut. In diesem Falle wirkt er auf Blutkörperchen natürlich auflösend. Ein so dünner Harn kann durch einfache Filtration nicht abgesondert werden; seine Entstehung wird nur verständlich, wenn man echte Drüsensecretion dabei annimmt. Dreser konnte weiter darthun, dass diese Wasserausscheidung in den Nieren durch den Antagonismus der secretorischen Function der Glomeruli und der resorptiven in den Henle'schen Schleifen regulirt wird.

6. Versuche mit Magnesiumchlorid.

10.0 g Magnesiumchlorid um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	160	sauer	gelb	1025	9,3200
2 „	90	„	„	1024	5,0328
3 „	75	„	„	1024	4,1940
5 „	230	„	„	1020	10,7180
7 „	90	„	„	1024	5,0328
9 „	85	„	„	1026	5,1493
12 „	65	„	„	1027	4,0891
Nachtharn	230	„	„	1031	16,6129
Zusammen	1025	sauer	gelb	1025	60.1489 berechnet 59,7062 gefunden 59,9275 Mittel

1 Liter Harn enthält 58,25 g T.

	Normal	10,0 Chlormagnesium
ccm	850—960	**1025**
T.	50,3—53,5	**59,9**

Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	30	sauer	gelb	1026	1,8174
2 „	80	„	„	1026	4,8464
3 „	100	„	„	1024	5,5920
5 „	120	„	„	1024	6,7104
7 „	100	„	„	1025	5,8250
9 „	90	„	„	1028	5,8716
12 „	120	„	„	1027	7,5492
Nachtharn	260	„	„	1031	18,7798
Zusammen	900	sauer	gelb	1027	56,9918 berechnet 56,6190 gefunden 56,8054 Mittel

1 Liter Harn enthält 62,91 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**900**
T.	50,3—53,5	**56,8**

Der vorliegende Versuch entstand auf Veranlassung einer Arbeit F. Hofmeister's[1]. In dieser Arbeit hat Verfasser den Einfluss verschiedener Salzlösungen auf die Intensität der Quellung von Leim und thierischen Membranen (Blase) studirt und kommt zu dem Schlusse, dass gewisse Salzlösungen eine stärkere Quellung hervorzurufen im Stande sind. An erster Stelle in dieser Hinsicht steht das Magnesiumchlorid (1 Gewichtstheil der lufttrockenen Membran nahm 2,29 Gewichtstheile der Lösung auf). Zum Schluss spricht Hofmeister die Vermuthung aus, dass sich die Wirkung verschiedener harnfähiger Salze aus den oben erwähnten physikalischen Eigenschaften möglicherweise erklären liesse.

Ich nahm nun 10 g des Salzes in 200 ccm Wasser gelöst auf einmal. In kurzer Zeit trat die Darmwirkung des Salzes ein, und ich hatte im Laufe des Tages fünf flüssige Stühle, mit denen ich ungefähr 1500 ccm Wasser abschied. Nun wäre zu erwarten gewesen, dass die Harnmenge dementsprechend geringer würde; statt dessen sehen wir aber, dass sich dieselbe doch noch etwas über das Niveau des Normalen erhebt, eine Erscheinung, die um so auffallender ist, als man bis dato annimmt, dass Magnesiumsalze vom Darm aus nicht resorbirt werden[2], intravenös applicirt aber intensiv giftig[3] wirken. Man kann sich die offenbar bestehende Wirkung auf die Diurese nur durch zwei Möglichkeiten erklären: entweder wird doch ein Theil des Salzes resorbirt, oder aber die von dem Magnesium freiwerdende Chlorwasserstoffsäure wird an eine andere Base gebunden und diese Verbindung wirkt diuretisch. — Genauere Untersuchungen über diesen Punkt dürften viel Neues und Interessantes zu Tage fördern.

Erwähnen will ich noch, dass sich aus dem Harne sehr grosse Harnsäurekrystalle im Laufe von 24 Stunden absetzten, die sehr dunkel gefärbt waren.

7. Versuche mit Piperazin.

Das Piperazin, an welches sich als Sperminersatz so viele, leider zumeist unerfüllt gebliebene Hoffnungen knüpften, ist neuerdings auch als Diureticum empfohlen worden. Umpfenbach[4] hat in der Rhein. Prov.-Irrenanstalt zu Andernach Versuche mit demselben angestellt und bei einem Paranoiker mit Fettsucht, Herzverfettung, Oedemen, Albuminurie und Oligurie nach 0,04 g Piperazin subcutan eine Zunahme der Harnmenge von 550 auf 1900—2000 ccm gesehen. Nach Aussetzen des Mittels blieb auch die stärkere Diurese aus. Zugleich sank beim Gebrauch des Mittels der Eiweissgehalt des Harnes von 7 % auf 0,5 %, um ebenfalls nach dem Aussetzen auf den vorigen Status zurückzukehren. Aehnliche Erfolge hat er bei noch einigen Patienten ge-

---

[1]) Die Betheiligung gelöster Stoffe an Quellungsvorgängen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 28, 1891, p. 210.

[2]) cf. Duhmberg, De effectu Magn. sulf. Dissertation. Dorpat 1856.

[3]) Heinrich Recke, Exper. Beiträge zur Wirkung d. Magn. sulf. Dissertation. Göttingen 1831, p. 31.

[4]) Therap. Monatsh., Jahrg. 1891, p. 248.

habt. Bei einem derselben wurde der Eiweissgehalt nicht beeinflusst. Weiter hatten Wilhelm Ebstein und Charles Sprague[1]), welche es als harnsäurelösendes Mittel empfehlen und mit Tagesdosen von 1—2 g operirten, zugleich eine Vermehrung der Diurese zu verzeichnen. Schultze[2]) endlich behandelte einen Nephritiker mit Tagesdosen von 0,2—2,0 g, fand aber statt einer Steigerung eine Verminderung der Diurese um 250 ccm. Der Eiweissgehalt stieg dabei.

Ich habe 2mal Piperazidin genommen und weder nach 0,1 g noch nach 0,2 g (per os) einen Effect erzielt. Möglicherweise war die Dosis zu niedrig gegriffen worden. Auch nach 0,3 g war bei einem Commilitonen kein Erfolg wahrnehmbar. Dass Grammdosen wirken, will ich nicht bestreiten, hatte aber keine Lust, solche zu nehmen.

8. Versuche mit Benzokoll.

Das Benzokoll, welches dem Phenokoll entsprechend zusammengesetzt ist, sollte als Fiebermittel auf den Markt gebracht werden und wurde zum Zweck einer Vorprüfung an Prof. Kobert übersandt. Einen Einfluss auf die Diurese konnte ich nach 1 g nicht constatiren, dagegen bekam ich eine sehr lästige Cyanose, die ungefähr 12 Stunden lang andauerte. Bei stärkeren Bewegungen trat Dyspnöe ein. Der Harn hatte eine dunkle, gelbrothe Farbe. Als ich zum Zwecke der Jodzahlbestimmung den Harn mit Jodlösung versetzte, hatte er nach 18stündigem Stehen einen intensiven, naphthalinartigen Geruch angenommen. Es wäre interessant, festzustellen, ob dieser Geruch immer nach Benzokollgenuss eintritt, oder ob es Zufall war, und worauf er beruht. Als Fiebermittel ist das Benzokoll der Cyanose wegen natürlich nicht zu empfehlen.

9. Versuche mit ätherischen Oelen.

Bei Besprechung der Volksmittel hatte ich Gelegenheit, mehrere Pflanzen zu erwähnen, die das Volk als Diuretica gebraucht und die sich, was wenigstens die Mehrzahl derselben betrifft, durch einen Gehalt an ätherischen Oelen auszeichnen. Da liegt denn auch leicht die Vermuthung nahe, anzunehmen, dass es diese Oele sind, welche die Wirkung auf die Niere bedingen. Viele dieser Pflanzen sind auch eine Zeit lang ärztlicherseits verordnet worden, doch lauten die Angaben darüber ganz verschieden, was wohl zum grossen Theile dem Umstande zugeschrieben werden kann, dass der Gehalt an wirksamer Substanz in der Droge kein constanter ist. Jetzt, wo wir in der Lage sind, die Oele rein zu gewinnen, sind wir zugleich in den Stand gesetzt, immer eine ganz bestimmte Dosis zu verabfolgen, so dass, wenn überhaupt eine Wirkung vorhanden ist, dieselbe auch ziemlich constant eintreten muss. Ich habe nun einige dieser Oele in den Kreis meiner Untersuchungen gezogen und zwar: Oleum Juniperi, Ol. Rad.

[1]) Notiz, betreffend die therapeut. Anwendung des Piperazins. Berl. klin. Wochenschrift 1891, 14.
[2]) Piperazidin bei Geisteskrankheiten. Therap. Monatshefte 1891, 4, p. 244 ff.

Levistici, Ol. Rad. Angelicae, Ol. Fol. Jaborandi und Ol. Sem. Petroselini. Durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Kobert befand ich mich in der angenehmen Lage, mit garantirt reinen Oelen experimentiren zu können, und zwar stammten Ol. Bacc. Juniperi und Ol. Rad. Angelicae von der Firma Heinrich Hänsel in Pirna, Ol. Rad. Levistici und Ol. Fol. Jaborandi von Schimmel u. Comp. in Leipzig. Das Petersilienöl hatte ich von einer hiesigen Apotheke bezogen.

Zum Vergleiche habe ich je einen Versuch mit französischem Terpentin und Terpinhydrat angestellt. Ich lasse jetzt die Versuche folgen.

a) Terpentinöl und Terpinhydrat.

8. III. 1891. 1 g Terpinhydrat um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	48	sauer	gelb	1023	2,5723
2 „	90	„	„	1025	5,2425
3 „	65	„	„	1024	3,6348
5 „	100	„	„	1024	5,5920
7 „	160	„	„	1020	7,4560
9 „	180	„	„	1017	7,1298
12 „	260	„	„	1013	7,8754
Nachtharn	210	„	„	1028	14,1897
Zusammen	1113	sauer	gelb	1020	53,6926 berechnet 53,7298 gefunden 53,7111 Mittel

1 Liter Harn enthält 46,60 g T.

	Normal	1,0 Terpinhydrat
ccm	850—960	**1113**
T.	50,3—53,5	**53,7**

9. III. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	60	sauer	gelb	1025	3,4950
2 „	75	„	„	1023	3,8445
3 „	100	„	„	1023	5,3590
5 „	80	„	„	1025	4,6600
7 „	125	„	„	1020	5,8250
9 „	110	„	„	1022	5,6386
12 „	120	„	„	1021	5,8716
Nachtharn	250	„	„	1026	15,1450
Zusammen	920	sauer	gelb	1023	49,8387 berechnet 49,3028 gefunden 49,5707 Mittel

1 Liter Harn enthält 53,59 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**920**
T.	50,3—53,5	**49,6**

18. III. 1891. 0,4 g Ol. Terebinthinae gall. um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	100	sauer	gelb	1025	5,8250
2 „	110	„	„	1025	6,4075 [1]
3 „	135	„	„	1024	7,5292 [1]
5 „	126	„	„	1025	7,3395 [1]
7 „	110	„	„	1028	7,1764 [1]
9 „	90	„	„	1028	5,8716 [1]
12 „	115	„	„	1027	7,2346 [1]
Nachtharn	220	„	rothgelb	1030	15,3780 [1]
Zusammen	1006	sauer	gelb	1027	62,7618 berechnet 63,2974 gefunden 63,0296 Mittel

1 Liter Harn enthält 62,91 g T.

	Normal	0,4 Ol. Terebinth. gall.
ccm	850—960	**1006**
T.	50,3—53,5	**63,0**

19. III. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	30	sauer	gelb	1026	1,8174
2 „	80	„	„	1026	4,8464
3 „	90	„	„	1025	5,2425
5 „	80	„	„	1027	5,0328
7 „	120	„	hellgelb	1026	7,2696
9 „	178	„	„	1014	5,8063
12 „	140	„	„	1020	6,5240
Nachtharn	240	„	rothgelb	1029	16,2168
Zusammen	958	sauer	gelb	1024	52,7558 berechnet 52,5713 gefunden 52,6635 Mittel

1 Liter Harn enthält 55,92 g T.

[1] Veilchenartiger Geruch des Harnes. Kein Zucker in demselben vorhanden.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**958**
T.	50,3—53,5	**52,7**

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Terpinhydrat eine deutlich diuretische Wirkung besitzt, während das Terpentinöl wenigstens in der genommenen Dosis nur eine kaum merkbar gesteigerte Diurese hervorzurufen im Stande ist.

b) Oleum Baccarum Juniperi.

Das Wacholderbeerenöl kam in zwei Formen zur Verwendung, nämlich theils mit dem Terpen, theils ohne dasselbe (Hänsel'sches Präparat). Meines Wissens bin ich der erste, welcher diese beiden Präparate verglichen hat.

15. IV. 1887. 0,2 g Ol. Bacc. Juniperi cum terpeno in 1 Liter Wasser um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	185	sauer	hellgelb	1008	3,4484
1 „	300	„	blassgelb	1001	0,6990
3 „	100	„	hellgelb	1012	2,7960
4 „	155	„	„	1018	6,4907 [1]
5 „	105	„	„	1018	4,4037 [1]
6 „	80	„	„	1020	3,7280 [1]
7 „	70	„	„	1021	3,4251 [1]
12 „	350	„	„	1021	17,1255 [1]
Nachtharn	345	„	gelb	1023	18,4885
Zusammen	1690	sauer	hellgelb	1015	60,6049 berechnet 59,0655 gefunden 59,8352 Mittel

1 Liter Harn enthält 34,95 g T.

	Normal	0,2 Ol. Bacc. Junip. c. terp. + 1000,0 H^2O
ccm	750—850	**1690**
T.	48,4—56,0	**59,8**

[1]) Veilchenartiger Geruch des Harnes.

16. IV. 1887. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	80	sauer	gelb	1024	4,4736
1 „	95	„	„	1023	5,0910
3 „	140	„	„	1022	7,1764
4 „	55	„	„	1024	3,0756
5 „	48	„	„	1025	2,7950
6 „	46	„	„	1024	2,5723
7 „	55	„	„	1025	3,2037
12 „	100	„	„	1021	4,8930
Nachtharn	250	„	„	1028	16,3100
Zusammen	849	sauer	gelb	1025	49,5906 berechnet 49,4542 gefunden
					49,5224 Mittel

1 Liter Harn enthält 58,25 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	750—850	**849**
T.	48,4—56,0	**49,5**

25. II. 1891. 0,2 g Ol. Bacc. Juniperi sine terpeno um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	50	sauer	gelb	1024	2,7960
2 „	55	„	„	1024	3,0756
3 „	60	„	„	1024	3,3552
5 „	140	„	„	1022	7,1764 [1]
7 „	120	„	„	1022	6,1512 [1]
9 „	110	„	„	1024	6,1512 [1]
12 „	80	„	„	1027	5,0328 [1]
Nachtharn	270	„	„	1028	17,6148
Zusammen	885	sauer	gelb	1025	51,3522 berechnet 51,4517 gefunden
					51,4019 Mittel

1 Liter Harn enthält 58,25 g T.

	Normal	0,2 Ol. Bacc. Junip. s. terp.
ccm	850—960	**885**
T.	50,3—53,5	**51,4**

[1] Aromatischer Geruch des Harnes.

26. II. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	55	sauer	gelb	1024	3,0756
2 „	75	„	„	1023	4,0192
3 „	120	„	„	1022	6,1512
5 „	120	„	„	1024	6,7104
7 „	125	„	„	1024	6,9900
9 „	160	„	„	1017	6,3376
12 „	70	„	„	1020	3,2620
Nachtharn	220	„	„	1023	11,7898
Zusammen	945	sauer	gelb	1022	48,3358 berechnet 48,5397 gefunden 48,4377 Mittel

1 Liter Harn enthält 51,26 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**945**
T.	50,3—53,5	**48,4**

17. IV. 1887. 0,4 g Ol. Bacc. Juniperi cum terpeno in 1 Liter Wasser um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	240	sauer	blassgelb	1005	2,6960
1 „	502	„	„	1001	1,1696
3 „	216	„	„	1002	1,0065
4 „	170	„	„	1005	1,9805 [1]
5 „	120	„	hellgelb	1015	4,1940 [1]
6 „	98	„	„	1018	4,1101 [1]
7 „	100	„	„	1017	3,9610 [1]
12 „	210	„	gelb	1024	11,7432 [1]
Nachtharn	334	„	„	1026	20,4387
Zusammen	1990	sauer	hellgelb	1011	51,3006 berechnet 51,0037 gefunden 51,1521 Mittel

1 Liter Harn enthält 25,63 g T.

	Normal	0,5 Ol. Bacc. Junip. c. terp. + 1000,0 H^2O
ccm	750—850	**1990**
T.	48,4—56,0	**51,1**

[1] Veilchenartiger Geruch des Harnes.

18. IV. 1887. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	58	sauer	gelb	1023	2,9082
1 „	95	„	„	1025	5,5337
3 „	84	„	„	1024	4,6972
4 „	60	„	„	1025	3,4950
5 „	65	„	„	1025	3,7862
6 „	88	„	„	1026	5,3314
7 „	55	„	„	1025	3,2037
12 „	105	„	„	1025	6,1162
Nachtharn	270	„	„	1029	18,2439
Zusammen	880	sauer	gelb	1026	53,3155 berechnet 53,3104 gefunden 53,3129 Mittel

1 Liter Harn enthält 60,58 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	750—850	**880**
T.	48,4—56,0	**53,3**

1. III. 1891. 0,4 g Ol. Bacc. Juniperi cum terpeno um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	40	sauer	gelb	1025	2,3300
2 „	160	„	hellgelb	1011	4,1008
3 „	100	„	„	1020	4,6600 [1]
5 „	150	„	„	1021	7,3395 [1]
7 „	300	„	blassgelb	1009	6,2910 [1]
9 „	100	„	hellgelb	1020	4,6600 [1]
12 „	200	„	„	1026	12,1160
Nachtharn	235	„	gelb	1027	14,7838
Zusammen	1285	sauer	hellgelb	1019	56,2811 berechnet 56,8869 gefunden 56,5840 Mittel

1 Liter Harn enthält 44,27 g T.

	Normal	0,4 Ol. Bacc. Junip. c. terp.
ccm	850—960	**1285**
T.	50,3—53,5	**56,6**

[1] Veilchenartiger Geruch des Harnes.

2. III. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	40	sauer	gelb	1025	2,3300
2 „	80	„	„	1024	4,4736
3 „	50	„	„	1026	3,0290
5 „	100	„	„	1024	5,5920
7 „	150	„	„	1023	8,0385
9 „	160	„	„	1020	7,4560
12 „	85	„	„	1022	4,3371
Nachtharn	270	„	„	1028	17,6148
Zusammen	935	sauer	gelb	1024	52,8710 berechnet 52,2852 gefunden
					52,5781 Mittel

1 Liter Harn enthält 55,92 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**935**
T.	50,3—53,5	**52,6**

27. II. 1891. 0,4 g Ol. Bacc. Juniperi sine terpeno um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	50	sauer	gelb	1024	2,7960
2 „	60	„	„	1025	3,4950
3 „	60	„	„	1026	3,6348
5 „	165	„	„	1020	7,6890 [1]
7 „	400	„	blassgelb	1006	5,5920 [1]
9 „	120	„	gelb	1020	5,5910 [1]
12 „	140	„	„	1024	7,8288 [1]
Nachtharn	280	„	„	1026	16,9624 [1]
Zusammen	1275	sauer	gelb	1018	53,5900 berechnet 53,4735 gefunden
					53,5317 Mittel

1 Liter Harn enthält 41,94 g T.

	Normal	0,4 Ol. Bacc. Junip. s. terp.
ccm	850—960	**1275**
T.	50,3—53,5	**53,5**

[1]) Aromatischer Geruch des Harnes.

28. II. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	40	sauer	gelb	1025	2,3300
2 „	140	„	hellgelb	1016	5,2192
3 „	50	„	gelb	1024	2,7960
5 „	135	„	„	1023	7,2346
7 „	180	„	hellgelb	1018	7,5492
9 „	100	„	„	1025	5,8250
12 „	70	„	„	1027	4,4037
Nachtharn	220	„	rothgelb	1030	15,3780
Zusammen	935	sauer	gelb	1023	50,7357 berechnet 50,1066 gefunden
					50,4211 Mittel

1 Liter Harn enthält 53,59 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**935**
T.	50,3—53,5	**50,4**

In dem ältesten Werke, das wir über Medicin besitzen, dem Papyrus Ebers[1]), spielt der Wacholder eine grosse Rolle als Mittel gegen die verschiedensten Krankheiten: gegen Schmerzen verschiedenster Art, gegen Harnbeschwerden, gegen Verdauungsbeschwerden, als Salbe bei Brandwunden, bei stinkenden Geschwüren, Furunkeln, juckenden Hautausschlägen finden wir die Wacholderbeeren empfohlen; selbst zur Beförderung des Haarwuchses sollen dieselben dienlich sein; kurz die Anwendung des Juniperus als Arzneimittel ist die denkbar vielseitigste. Nicht weniger als 30 verschiedene Recepte enthalten Wacholderbeeren. Bald werden sie mit Milch oder Bier gemischt gegeben unter Zusatz von Kümmel, Absinth etc., bald mit Cyperus und Honig. Unter den Volksmitteln anderer Völker ist der Wacholder schon oben genannt worden. Dem dort erwähnten Quatripartitum Botanicum des Simon Paullus[2]) entnehme ich folgende interessante Notizen: Das Holz, sowie die Beeren des Wacholder wurden, mit verschiedenen aromatischen Substanzen gemischt, zu Räucherungen während der Pestzeit benutzt, um die ungesunde Luft zu verbessern. Räucherungen mit dem Harze kommen bei Katarrhen zur Anwendung. Der beste Wacholder, der sich durch die grössten Beeren auszeichnete, soll aus Norwegen bezogen worden sein, obgleich auch in Deutschland der Wacholder angetroffen wurde. Der Autor berichtet dann weiter, dass der Wacholder nicht nur zur Pestzeit gute Dienste leiste, sondern auch „cum venter flatibus distenditur, vel

[1]) Papyros Ebers, Aus dem Aegyptischen übersetzt von Dr. med. H. Joachim. Berlin 1890.
[2]) l. c. p. 536 und 537.

cum renes micturire calculo impediti non queunt, in quos usus Elixir et Rob Juniperinum confici solent". Doch auch ein mit Rheinwein bereitetes Infus, welches nach vorausgeschickten Klystieren, Bähungen und Inunctionen angewandt wurde, soll gute Dienste geleistet haben. Nach dem Zeugnisse des Assuerus ist es ein vorzügliches Mittel, um Harnsand abzuführen. Als weiterer competenter Zeuge wird ein Herr Laurentius Bodock, Professor der Beredsamkeit in Rostock, angeführt, welcher täglich eine Hand voll der Beeren nahm und darnach nicht nur Harngries, sondern auch Steinchen von Linsengrösse ohne besondere Beschwerden entleerte. P. erzählt dann weiter, dass Carolus Piso dem Mittel vorgeworfen habe, dass es blutigen Harn verursache, weist aber den Verdacht, dass das Mittel daran schuld sei, damit zurück, dass er sagt, das Blut rühre von Verletzungen her, welche die rauhen Steine in der Niere, dem Harnleiter oder der Blase verursachen. Vom Caprifolium, welches er ebenfalls unter den diuretisch wirkenden Mitteln nennt, sei es wohl bekannt, dass sich nach 6tägigem Gebrauche desselben Blut im Harne zeige, beim Juniperus sei es ausser in dem von Piso angeführten Falle nie beobachtet worden. Gute Dienste soll auch ein Getränk leisten, welches D. Joh. Hartmann in seiner Practica chymiatrica empfiehlt. Dasselbe wird durch Auslaugen der Asche, welche von den Zweigspitzen des Juniperus gewonnen ist, mit Weisswein dargestellt. Im Ganzen genommen nützt nach unserem Autor das Oleum und der Spiritus Juniperi bei Harnbeschwerden und Brustfehlern. Interessant ist es, dass unser Autor die Harnverhaltung fast nur auf ein durch Harnsteine gesetztes mechanisches Hinderniss schiebt, eine Ansicht, die er wohl noch daraus geschöpft haben möge, dass nach dem Gebrauch des Juniperus häufig Harngries entleert wurde. Nun konnte ich aber an mir selbst beobachten, dass nach Genuss von Ol. Juniperi sowohl als auch von anderen ätherischen Oelen der Harn häufig ein Sediment bildete, welches sich in Säuren löste, also wohl aus Phosphaten bestand. Dieses trat ein, ohne dass der Harn alkalisch reagirte. Beim Kochen des nach Genuss der ätherischen Oele entleerten Harnes erhielt ich immer eine Trübung, die sich ohne Aufbrausen in Säuren löste. Entweder findet nun eine Mehrausscheidung von Salzen statt, oder die vorhandenen fallen aus der Lösung, vielleicht durch die Ausscheidungsproducte des ätherischen Oeles veranlasst, aus. Aus diesem Grunde glaube ich, dass sich unser Autor verleiten liess, auf einen Harnstein zu schliessen, wo gar keiner bestand. Dass übrigens kleinere Steinchen, welche sich im Nierenbecken oder den Uretheren befanden, durch den höheren Secretionsdruck, der offenbar nach Juniperusöl eintritt, zum Hinabgleiten veranlasst wurden, lässt sich nicht von der Hand weisen. Ich habe, als ich Ol. Juniperi selbst einnahm, gefunden, dass 0,2 g unwirksam waren, dass bei 0,4 g aber deutlich eine vermehrte Diurese eintrat, und zwar begann dieselbe nicht mit Beginn der Ausscheidung, sondern erst etwa 7 Stunden nach der Einnahme, wo mit einem Male eine grössere Harnmenge entleert wurde. Jedenfalls geht aus meinen Versuchen hervor, dass es das Oel ist, welches die diuretische Wirkung der Baccae Juniperi bedingt, daneben mögen auch die in denselben enthaltenen organischen Alkalisalze eine gewisse Wirkung haben. Ob ich das Mittel mit oder

ohne Wasser nahm, das blieb sich gleich; irgend ein Unterschied in der Wirkung war nicht wahrzunehmen. Ich habe sowohl das terpenhaltige als auch das terpenlose Oel benutzt und nur in einer Hinsicht einen Unterschied bemerkt. Die Wirkung beider war ziemlich gleich, aber der Geruch der im Harne auftrat, war ein ganz verschiedener. Das terpenhaltige Oel bedingte einen deutlichen Veilchengeruch, einen Geruch, der ausser beim Terpentin vielleicht bei der Mehrzahl der ätherischen Oele auftritt; dass er auch beim Citronenöl auftritt, ist bekannt. Ich habe ihn aber ausser bei den noch zu besprechenden Oelen auch noch beim Ol. Menthae piperitae und beim Ol. Menthae crispae, sowie beim Ol. Origani gefunden. Der Geruch des Harnes nach Genuss des terpenlosen Juniperusöles war ein nicht näher zu charakterisirender aromatischer, jedenfalls kein Veilchengeruch. Dieses berechtigt mich, glaube ich, zur Annahme, dass der Veilchengeruch an das Vorhandensein eines Terpens gebunden ist. Aus dem Umstande, dass terpenloses und terpenhaltiges Oel eine ziemlich gleiche Wirkung haben, wäre zu schliessen, dass das Terpen relativ wirkungslos ist.

Wie die Wirkung auf die Diurese zu Stande kommt, ist schwer zu sagen. Harnack[1]) berichtet, dass der Blutdruck durch ätherische Oele gesteigert werde und das Blut eine Vermehrung an weissen Blutkörperchen erfahre, was nach Kobert und Köhler auf die Blutsteigerung zu beziehen ist. Harnack lässt zwei Möglichkeiten der Wirkung gelten: 1. eine rein locale auf die Niere (l. c. p. 534) und 2. eine durch Reizung des vasomotorischen Centrums bedingte. Vorhanden ist die diuretische Wirkung jedenfalls, und das Mittel verdient sine terpeno vielleicht häufiger bei Hydrops angewandt zu werden, als es bis jetzt geschieht. Herr Hänsel hat sich durch Herstellung dieses Präparats entschieden ein Verdienst erworben.

c) Oleum Foliorum Jaborandi.

11. II. 1891. 0,2 g Ol. Fol. Jaborandi um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	82	sauer	gelb	1025	4,7765
2 „	90	„	hellgelb	1020	4,1940
3 „	70	„	„	1019	3,0989
5 „	100	„	„	1020	4,6600 } [2])
7 „	90	„	gelb	1022	4,6134 } [2])
9 „	70	„	„	1025	4,0775 } [2])
12 „	94	„	„	1025	5,4755 } [2])
Nachtharn	305	„	„	1025	17,4750
Zusammen	891	sauer	gelb	1023	48,3708 berechnet 48,0702 gefunden
1 Liter Harn enthält 53,59 g T.					48,2205 Mittel

[1]) Arzneimittellehre p. 532—535.
[2]) Veilchenartiger Geruch des Harnes.

	Normal	0,2 Ol. Fol. Jaborandi
ccm	850—960	**891**
T.	50,3—53,5	**48,2**

12. II. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	90	sauer	gelb	1022	4,6098
2 „	122	„	„	1019	5,4009
3 „	100	„	„	1020	4,6600
5 „	145	„	„	1023	7,7705
7 „	130	„	„	1025	6,5725
9 „	45	„	„	1021	2,2018
12 „	64	„	„	1024	3,5788
Nachtharn	250	„	rothgelb	1027	15,7275
Zusammen	946	sauer	gelb	1023	50,5218 berechnet 50,4817 gefunden
1 Liter Harn enthält 53,59 g T.					50,5017 Mittel

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**946**
T.	50,3—53,5	**50,5**

13. II. 1891. 0,4 g Ol. Fol. Jaborandi um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	85	sauer	gelb	1024	4,7532
2 „	106	„	„	1020	4,9396
3 „	120	„	„	1026	7,2696
5 „	130	„	hellgelb	1018	5,4522 [1]
7 „	240	„	„	1017	9,5064 [1]
9 „	160	„	„	1017	6,3376 [1]
12 „	180	„	„	1019	7,9686 [1]
Nachtharn	320	„	„	1021	15,6576
Zusammen	1341	sauer	hellgelb	1020	61,8848 berechnet 62,2578 gefunden
1 Liter Harn enthält 46,60 g T.					62,0712 Mittel

[1] Veilchenartiger Geruch des Harnes.

	Normal	0,4 Ol. Fol. Jaborandi
ccm	850—960	**1841**
T.	50,3—53,5	**62,1**

14. II. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	70	sauer	gelb	1026	4,2406
2 „	110	„	„	1025	6,4075
3 „	90	„	„	1027	5,6619
5 „	70	„	„	1021	3,4251
7 „	120	„	„	1023	6,4308
9 „	94	„	„	1025	5,4755
12 „	130	„	„	1026	7,8754
Nachtharn	280	„	„	1027	17,6148
Zusammen	964	sauer	gelb	1026	57,1316 berechnet 58,3991 gefunden
1 Liter Harn enthält 60,58 g T.					57,7653 Mittel

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**964**
T.	50,3—53,5	**57,8**

Was die Pflanze, von welcher die Jaborandiblätter stammen, betrifft, so berichtet Pöhl[1]), dass die unter dem Namen „Jaborandiblätter“ in den Handel kommende Droge von verschiedenen Pilocarpeen und ihnen nahe stehenden Pflanzen stamme und nicht allein von Pilocarpus pennatifolius. Blätter und Wurzeln verschiedener dieser Pflanzen werden in Brasilien vom Volke unter Anderem auch als Diureticum benutzt. Einen steten Begleiter des Pilocarpins in den Blättern bildet ein ätherisches Oel, welches die Tendenz zeigt, sich sehr leicht zu verharzen, ein Umstand, der die Reindarstellung des Pilocarpins sehr erschweren soll, da das Harz nicht leicht von ersterem zu entfernen ist. Hardy[2]) fand bei der Destillation ein Oel, welches bei 178° übergeht, das Pilocarpen. Pöhl, der das Oel aus den Blättern von Pilocarpus offic. gewann, fand als Siedepunkt 174—176°. Nach ihm steht es dem Carven nahe. Es verharzt leicht und hat die Fähig-

[1]) Untersuchungen der Blätter von Pilocarpus offic. in pharmacognostischer und chemischer Beziehung. St. Petersburg 1880. Hier auch Ausführliches über die Literatur.

[2]) Bull. de la Soc. chim. de Paris t. 24, 1875, Nr. 11, p. 497.

keit, Sauerstoff zu ozonisiren. Im Contact mit Wasser bildet sich Ameisensäure und Wasserstoffsuperoxyd. Von Abbot[1]) ist den Jaborandiblättern eine diuretische Wirkung zugeschrieben worden. Aus meinen eigenen Versuchen geht hervor, dass das ätherische Oel das diuretisch wirkende Princip oder wenigstens eines der diuretisch wirkenden Principe der Blätter ist. Es wirkt in derselben Dosis wie Juniperusöl und, nach der erzielten Harnmenge zu schliessen, wohl auch mit derselben Intensität. 0,2 g waren unwirksam am Tage der Einnahme; am nächsten Tage tritt aber eine Steigerung der Diurese ein, wie aus der Tabelle hervorgeht, die allerdings nicht sehr hoch ist, aber doch beim Vergleiche mit den Normaltagen ins Auge fällt. 0,4 g riefen schon am Tage der Eingabe ein ganz merkliches Plus an Harn hervor. Ganz wie beim Wachholderöl trat auch hier wieder der bekannte Veilchengeruch auf.

Alles in Allem ist zu sagen, dass Ol. Fol. Jaborandi in der That ein brauchbares Diureticum ist. Unangenehme Nebenwirkungen besitzt es in der Dosis von 0,2—0,4 g nicht und verdient daher am Krankenbette versucht zu werden. Die Firma Schimmel und Comp. bringt es in ausgezeichneter Reinheit auf den Markt.

d) Oleum Seminum Petroselini.

4. III. 1891. 0,2 g Ol. Sem. Petrosel. um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	70	sauer	gelb	1024	3,9144
2 „	80	„	„	1024	4,4736 ⎫
3 „	40	„	„	1023	2,1436 ⎬ [2])
5 „	130	„	„	1025	7,5725 ⎪
7 „	70	„	„	1028	4,5668 ⎭
9 „	75	„	rothgelb	1030	5,2425 ⎫
12 „	70	„	„	1032	5,2192 ⎬ [3])
Nachtharn	270	„	„	1028	17,6148 ⎭
Zusammen	805	sauer	rothgelb	1027	50,7500 berechnet 50,6425 gefunden 50,6962 Mittel

1 Liter Harn enthält 62,91 g T.

	Normal	0,2 Ol. Sem. Petroselini
ccm	850—960	**805**
T.	50,3—53,5	**50,7**

[1]) Boston med. and surg. Journ. tome 97, 1877, p. 724.
[2]) Veilchenartiger Geruch des Harnes.
[3]) Petersiliengeruch des Harnes.

5. III. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	100	sauer	gelb	1015	3,4950 } [1]
2 „	110	„	„	1015	3,8445 } [1]
3 „	100	„	„	1019	4,4270
5 „	170	„	„	1019	7,5259
7 „	130	„	„	1023	6,9667
9 „	90	„	„	1024	5,0328
12 „	100	„	„	1024	5,5920
Nachtharn	265	„	„	1029	17,9060
Zusammen	1065	sauer	gelb	1022	54,7899 berechnet 54,6919 gefunden 54,2409 Mittel

1 Liter Harn enthält 51,26 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**1065**
T.	50,3—53,5	**54,2**

20. III. 1891. 0,4 g Ol. Sem. Petroselini um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	80	sauer	gelb	1025	4,6600
2 „	140	„	„	1022	7,1764 } [2]
3 „	80	„	„	1023	4,2872 } [2]
5 „	200	„	„	1020	9,3200 } [2]
7 „	130	„	„	1023	6,9667 } [2]
9 „	130	„	„	1024	7,2696 } [3]
12 „	270	„	„	1020	12,5820 } [3]
Nachtharn	375	„	„	1026	22,7175 } [3]
Zusammen	1405	sauer	gelb	1023	74,9794 berechnet 75,2939 gefunden 75,1366 Mittel

1 Liter Harn enthält 53,59 g T.

	Normal	0,4 Ol. Sem. Petroselini
ccm	850—960	**1405**
T.	50,3—53,5	**75,1**

[1]) Petersiliengeruch des Harnes.
[2]) Veilchenartiger Geruch des Harnes.
[3]) Petersiliengeruch des Harnes.

21. III. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	70	sauer	gelb	1023	3,7513 } [1]
2 „	90	„	„	1023	4,8231 } [1]
3 „	70	„	„	1025	4,0775
5 „	150	„	„	1023	8,0385
7 „	150	„	„	1019	6,6405
9 „	110	„	„	1023	5,8949
12 „	310	„	„	1022	15,8906
Nachtharn	180	„	„	1027	11,3238
Zusammen	1130	sauer	gelb	1023	60,4402 berechnet 60,5567 gefunden
					60,4984 Mittel

1 Liter Harn enthält 53,59 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**1130**
T.	50,3—53,5	**60,5**

Die Petersilie hat von jeher einen grossen Ruf als Diureticum gehabt. In dem früher erwähnten Werke des Simon Paullus[2]) wird von ihr, die auch Apium hortense genannt wird, berichtet, dass sie gleich wie der Falernerwein und der attische Honig von den Kaufleuten überallhin importirt wurde. Hauptsächlich wurde die macedonische benutzt, doch erwähnt schon Paullus, dass Macedonien gar nicht im Stande sei, den ganzen Bedarf davon zu decken und meint, dass die einheimische ebenso wirksam sei. Galen empfiehlt sie gegen den Biss giftiger Thiere und sowohl dieser als schon Dioskorides schreiben ihr harntreibende Wirkung zu. Galen sagt von ihr: „usque adeo calidum, ut urinam et menses cieat, flatus quoque discutiat.“ Lange vor Galen indessen war die Petersilie unter dem Namen σέλινον in die griechische Medicin eingebürgert worden. Die Hippokratiker, welche sie elfmal erwähnen, verwendeten namentlich die Samen, gelegentlich aber auch das Kraut als Diureticum und Carminativum. Auch Asklepiades, Scribonius Largus, Caelius Aurelianus und andere kennen als Indicationen Ischurie, Steinbeschwerden, Wassersucht. Das die Wirkung bedingende ätherische Oel findet sich in Samen, Wurzel und Kraut der Petersilie. Ob das in ihr enthaltene Apiin eine Wirkung hat, ist nicht ausgemacht. Simon Paullus empfiehlt sie bei Obstruction und Harnsteinen und führt Wurzel und Samen als besonders wirksam auf. Bei Verhärtungen der Mamma im Puerperium wird nach ihm eine Abkochung in Fluss- oder

---

[1]) Petersiliengeruch des Harnes.
[2]) p. 428 ff.

Quellwasser, oder die Pflanze in Butter geröstet benutzt. Sie steht auch im Rufe, Sterilität hervorzurufen. Leute mit epileptischer Beanlagung sollen Anfälle davon bekommen. In manchen Gegenden Deutschlands wird nach Mittheilung von Prof. Kobert ein Infus der Samen genommen, in welches ein Eidotter gerührt worden ist. Die Erfolge sollen eclatant sein. Auch in Kurland wird, soviel ich erfahren habe, eine Samenabkochung bei Hydrops vom Volke benutzt. Wende ich mich jetzt meinen Versuchen zu, so fällt vor Allem ein merkwürdiges Verhalten bei der Ausscheidung auf. Zunächst tritt auch hier wieder der Veilchengeruch auf, um nach einiger Zeit einem intensiven Petersiliengeruche Platz zu machen. Es scheint also, wenn ich nach dem früher Erwähnten annehme, dass der Veilchengeruch durch das Terpen bewirkt wird, die Ausscheidung des Terpens eine schnellere zu sein, als die der anderen Bestandtheile des Petersilienöles, die so langsam ist, dass noch am anderen Tage deutlich Petersiliengeruch des Harnes vorhanden ist. — In dieser langsamen Ausscheidung liegt, glaube ich, ein Hauptvorzug dieses Oeles. Die Niere befindet sich unter einem immerwährenden Reize und diese Reize summiren sich, so dass daraus eine excessive Diurese resultirt. Beim ersten Versuche sehen wir die Harnmenge am Tage der Einnahme sogar vermindert, um aber am nächsten Tage deutlich anzuwachsen. 0,2 g sind auch hier offenbar eine zu kleine Dosis. Der Harn bot sonst nichts Bemerkenswerthes auf. Bei 0,4 g ändert sich gleich das ganze Bild. Auch hier wieder das Auftreten des Veilchengeruches vor dem Petersiliengeruch, aber bei der grösseren Menge des Oeles ist der Reiz zugleich so stark, dass eine Harnfluth erfolgt, so dass am ersten Tage über 400 ccm mehr als normal entleert wurden und am zweiten Tage, wo die Wirkung noch anhielt, auch noch über 100 ccm mehr. Dies ist eine ganz respectable Leistung für den normalen Organismus. Zugleich tritt eine colossale Vermehrung der festen Harnbestandtheile auf (um 20 g), die ebenfalls am nächsten Tage noch bemerkbar ist. Worauf diese Vermehrung zu beziehen ist, vermag ich nicht ganz zu entscheiden. Ich fand im Harne eine reducirende Substanz, vielleicht Zucker. Die Kupferprobe gelang nicht deutlich, indem wohl eine Entfärbung, aber keine Ausscheidung von Kupferoxydul erfolgte; beim Kochen des Harnes mit einer ammoniakalischen Silbernitratlösung trat ein deutlicher Silberspiegel auf. Empfehlenswerth ist es, das Oel in Capsüles zu geben, da, wie ich bei der Einnahme desselben mit Zucker bemerkte, starke Nausea auftrat, die eventuell zum wirklichen Erbrechen führen kann. Jedenfalls dürfte bei Beachtung dieser Massregel die Anwendung am Krankenbette durchaus zu empfehlen sein. Die diuretische Wirkung scheint eine ganz vorzügliche zu sein. Wünschenswerth wäre es noch, zu untersuchen, ob die Vermehrung der festen Bestandtheile durch das Auftreten von Zucker bedingt ist, oder ob die normalen Harnbestandtheile in grösserer Menge ausgeschieden werden. Ist letzteres der Fall, so erfüllt das Petersilienöl alle Anforderungen, die man überhaupt an ein Diureticum stellen kann. Es gereicht mir zur grössten Freude, dargethan zu haben, dass gerade dieses uralte Volksmittel ein durchaus brauchbares ist.

e) Oleum Radicis Levistici.

18. II. 1891. 0,2 g Ol. Rad. Levistici um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	55	sauer	gelb	1026	3,3319
2 „	120	„	„	1021	5,8716
3 „	80	„	„	1016	2,6824
5 „	150	„	hellgelb	1018	6,2710 [1]
7 „	205	„	„	1011	5,2541 [1]
9 „	100	„	„	1019	4,4270 [1]
12 „	130	„	„	1021	6,3609 [1]
Nachtharn	300	„	gelb	1026	18,1740
Zusammen	1140	sauer	gelb	1020	52,3729 berechnet 53,1240 gefunden 52,7484 Mittel

1 Liter Harn enthält 46,60 g T.

	Normal	0,2 Ol. Rad. Levistici
ccm	850—960	**1140**
T.	50,3—53,5	**52,7**

19. II. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	90	sauer	gelb	1020	4,1940
2 „	130	„	„	1020	6,0580
3 „	50	„	„	1025	2,9125
5 „	80	„	„	1025	4,6600
7 „	80	„	„	1032	5,9808
9 „	60	„	„	1030	4,1940
12 „	90	„	„	1029	6,0813
Nachtharn	280	„	„	1030	19,5720
Zusammen	860	sauer	gelb	1027	53,6526 berechnet 54,1026 gefunden 53,8776 Mittel

1 Liter Harn enthält 62,91 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**860**
T.	50,3—53,5	**53,9**

[1] Geruch des Harnes nach Levisticum.

1. IV. 1891. 0,4 g Ol. Rad. Levistici um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12.h	40	sauer	gelb	1026	2,4232
2 „	60	„	hellgelb	1020	2,7960
3 „	120	„	„	1023	6,4308
5 „	185	„	„	1015	6,4657 [1]
7 „	220	„	„	1011	5,6386 [1]
9 „	220	„	„	1020	10,2520 [1]
12 „	160	„	„	1020	7,4560 [1]
Nachtharn	305	„	gelb	1027	19,1975 [1]
Zusammen	1310	sauer	hellgelb	1020	60,6598 berechnet 60,4460 gefunden 60,5529 Mittel

1 Liter Harn enthält 46,60 g T.

	Normal	0,4 Ol. Rad. Levistici
ccm	850—960	**1310**
T.	50,3—53,5	**60,5**

2. IV. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	90	sauer	gelb	1030	6,2910
2 „	105	„	„	1027	6,6055
3 „	50	„	„	1027	3,1456
5 „	80	„	„	1026	4,8464
7 „	175	„	„	1016	6,5240
9 „	80	„	„	1020	3,7280
12 „	120	„	„	1020	5,5920
Nachtharn	250	„	„	1025	14,5625
Zusammen	950	sauer	gelb	1023	51,2949 berechnet 50,9105 gefunden 51,1027 Mittel

1 Liter Harn enthält 53,59 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**950**
T.	50,3—53,5	**51,1**

[1] Der Harn riecht nach Levisticum.

Levisticum, auch Ligusticum vulgare genannt, wird im Botanicum des Paullus als gutes Heilmittel gerühmt. Wurzel und Samen der Pflanze wurden bei Flatulenz nach überladenem Magen, bei beginnendem Hydrops und bei cessirenden Menses und endlich auch bei Harnverhaltung gebraucht (cum vesica officium non facit, urina aut calculo impedita). Auch Cataplasmata und Epithemata, aus der Pflanze bereitet, genossen einen Ruf bei Menstruationsbeschwerden. Ferner wird ein alter Arzt Trotula erwähnt, der die Pflanze bei einem Manne gegen Schwachsichtigkeit anwandte. Letzterer, der vorher ohne Brille nichts lesen konnte, soll später nach dem Gebrauch des Mittels die kleinste Schrift entziffert haben. Zur Pestzeit sei es gut, die Pflanze vor der Thür aufzuhängen; den schon Angesteckten wird empfohlen, sie pulverisirt zu nehmen, damit sie nachher schwitzten. Macer empfahl sie gegen den Biss wilder Thiere. Unser Autor bemerkt dazu, dass sowohl Trotula als Macer wohl nicht Levisticum, sondern Seseli officinale gemeint hätten, Pflanzen, die so häufig verwechselt würden, dass, wie er früher sagt, der Apotheker, mag nun der Arzt die eine oder andere verschreiben, immer nur aus einer Büchse die Pflanze nehme. Die Pflanze soll also nach dem Gesagten gegen Vieles helfen. Uns interessirt hier hauptsächlich die ihr zugeschriebene diuretische Wirkung. F. L. Strumpf bespricht in seinem System. Handbuche der Arzneimittellehre (Berlin 1848) unser Mittel an mehreren Stellen ausführlich. Nach ihm ist das Ligusticum der Alten mit dem unsrigen nicht identisch, welches vielmehr erst im Mittelalter auftaucht. Schon Macer Floridus kennt die uns interessirende Wirkung, denn er sagt: „urinas movet". Strumpf selbst sagt darüber fett gedruckt: „es mehrt auffallend die Urinsecretion". Diese ganz richtige Angabe ist von den berühmten Pharmakologen unserer Tage einfach todt geschwiegen worden und der Ruf unserer Pflanze schwand daher. Schmiedeberg[1]) kennt sie nur als Bestandtheil „veralteter Holztränke" und nach dem zu urtheilen, was Böhm[2]) über die Pflanze sagt, hat sie durchaus keine Existenzberechtigung im Arzneischatze. Er äussert sich darüber folgendermassen: „Eine durchaus überflüssige und obsolete Droge, früher zu den Diuretica gezählt". Nur Husemann[3]) führt sie noch unter den Nierenmitteln an, allerdings ebenfalls mit dem Zusatze: „mehr Volks- und Veterinärmittel".

Bei der Rohdroge mag dies zutreffen, da sie wohl auch nicht immer auf Constanz der Zusammensetzung Anspruch erheben kann. Bei dem aus der Wurzel gewonnenen ätherischen Oele trifft jedoch dieser Ausspruch, nach meinen Ergebnissen zu urtheilen, nicht zu; schon bei 0,2 g war eine Wirkung zu verzeichnen, was doch etwas sagen will. Das Ol. Rad. Levistici ist demnach zu den durchaus brauchbaren Mitteln zu zählen.

---

[1]) Grundriss der Arzneimittellehre, II. Aufl. (Leipzig 1888) p. 160.

[2]) Lehrbuch der allg. und spec. Arzneiverordnungslehre (Jena 1884) p. 459 und II. Aufl., p. 347.

[3]) Handbuch der Arzneimittellehre, III. Aufl. (Berlin 1892), p. 683.

f) Oleum Radicis Angelicae.

22. II. 1891. 0,2 g Ol. Rad. Angelicae sine terpeno um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	45	sauer	gelb	1025	2,6212
2 „	120	„	hellgelb	1012	3,3552
3 „	150	„	„	1016	5,5920 [1]
5 „	245	„	„	1010	5,7085 [1]
7 „	350	„	„	1016	13,0480 [1]
9 „	130	„	„	1018	5,4522 [1]
12 „	90	„	gelb	1020	4,1940 [1]
Nachtharn	220	„	„	1025	12,8150
Zusammen	1350	sauer	hellgelb	1017	52,7861 berechnet 53,4735 gefunden 53,1298 Mittel

1 Liter Harn enthält 39,61 g T.

	Normal	0,2 Ol. Rad. Angelicae s. terp.
ccm	850—960	**1350**
T.	50,3—53,5	**53,1**

23. II. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	35	sauer	gelb	1028	2,2830
2 „	75	„	„	1025	4,3687
3 „	80	„	„	1024	4,4736
5 „	90	„	„	1022	4,6134
7 „	80	„	„	1022	4,1008
9 „	95	„	„	1022	4,8697
12 „	100	„	„	1023	5,3590
Nachtharn	260	„	„	1029	17,5682
Zusammen	815	sauer	gelb	1025	47,6364 berechnet 47,4737 gefunden 47,5500 Mittel

1 Liter Harn enthält 58,25 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**815**
T.	50,3—53,5	**47,5**

[1] Aromatischer Geruch des Harnes.

30. III. 1891. 0,2 g Ol. Rad. Angelicae sine terpeno um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	45	sauer	gelb	1025	2,6215
2 „	90	„	„	1025	5,2425
3 „	55	„	„	1025	3,2037 [1]
5 „	220	„	hellgelb	1025	12,8150 [1]
7 „	250	„	„	1010	5,8250 [1]
9 „	86	„	gelb	1027	5,4102 [1]
12 „	110	„	„	1027	6,9201 [1]
Nachtharn	285	„	„	1026	17,2653
Zusammen	1141	sauer	gelb	1026	59,2943 berechnet 58,4876 gefunden
					58,8908 Mittel

1 Liter Harn enthält 51,26 g T.

	Normal	0,2 Ol. Rad. Angelicae s. terp.
ccm	850—960	**1141**
T.	50,3—53,5	**58,9**

31. III. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	60	sauer	gelb	1023	3,2154
2 „	100	„	„	1023	5,3590
3 „	90	„	„	1024	5,0328
5 „	110	„	„	1022	5,6386
7 „	160	„	„	1026	9,6928
9 „	70	„	rothgelb	1032	5,2192
12 „	80	„	„	1032	5,9648
Nachtharn	205	„	„	1032	15,2848
Zusammen	875	sauer	rothgelb	1027	55,4074 berechnet 55,0462 gefunden
					55,2268 Mittel

1 Liter Harn enthält 55,92 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**875**
T.	50,3—53,5	**55,2**

[1] Aromatischer Geruch des Harnes.

Von der Angelica meint Simon Paullus (l. c. p. 199—202), dass sie den Griechen wohl schon bekannt gewesen sei, doch hätten sie sie wahrscheinlich mit anderen Pflanzen aus der Klasse der Umbelliferen, die ja sehr leicht zu verwechseln wären, zusammen geworfen. Er empfiehlt die norwegische, isländische und scandinavische Angelica. Eine hervorragende Anwendung fand die Pflanze zur Pestzeit. Pestkranke sollen die gepulverte Wurzel mit Aqua Cardui benedicti nehmen, um nachher zu schwitzen. Auch eine Maceration in Essig wurde gegeben. Gesunde brauchten in jener Zeit als Prophylacticum das Pulver der Wurzel, welches sie in ihre Kleider streuten, oder nahmen Trochisci sublinguales Angelicae, oder auch einen Balsam aus Angelica und Juniperus, mit welchem sie in der nicht zu heissen Jahreszeit täglich Schläfen, Handgelenke, Achselhöhlen und die Herzgegend einrieben. Mit Zedoaria in heissem Wein genommen stand sie im Rufe bei Menstruationsbeschwerden und Hysterie. Auch bei Asthma und hartnäckigem Husten wurde die Pflanze empfohlen, woher auch der deutsche Name „Brust-Wurz" stamme. Ferner soll Angelica bei inneren Blutungen und Geschwüren geholfen haben, und endlich wird auch ihre harntreibende Wirkung erwähnt. Simon Paullus berichtet auch über den lange haftenden Geruch der Wurzel. Derselbe haftet in der That so hartnäckig, dass es mir grosse Mühe kostete, ihn von meinen Fingern loszuwerden, die nur mit dem Korken, der die Flasche mit dem Oele verschloss, in Berührung gekommen waren.

Wende ich mich jetzt zu meinen Versuchen mit dem terpenlosen Oele, so geht aus denselben hervor, dass es ganz exquisit wirkte. 0,2 g riefen schon eine so starke Diurese hervor, dass ich es für unnütz hielt, noch die doppelte Dosis zu nehmen. Das Angelicaöl scheint alle bisher erwähnten Oele an diuretischer Wirkung zu übertreffen und verdient deshalb gewiss, klinisch weiter untersucht zu werden.

g) Oleum Amygdalarum amararum aethereum.

Ich benutzte zu meinen Versuchen das blausäurefreie, synthetisch dargestellte Bittermandelöl. 0,2 g und 0,4 g zeigten sich ohne besonderen Einfluss auf die Diurese. Bei 0,4 g trat im Harne eine reducirende Substanz auf. Der Benzaldehyd ist also kein Diureticum.

Unter den ätherischen Oelen giebt es also sowohl diuretisch wirkende als solche, welche auf die Harnsecretion ohne Einfluss sind.

10. Versuche mit Cortex Sambuci.

Bevor ich hier meine Tabellen anführe, muss ich einige Worte vorausschicken. Ich benutzte zu meinen Versuchen ein mir von Herrn Prof. Kobert gütigst zur Verfügung gestelltes Quantum der trockenen Rinde. Eingehendere chemische Untersuchungen der Rinde fehlen noch bis jetzt, weshalb ich, so gut es in meiner Wohnung anging, eine Trennung der in derselben enthaltenen Körper vorzunehmen versuchte. Eine erste Portion der Rinde wurde mit Wasser abgekocht, das Decoct

filtrirt und auf dem Wasserbade bis zur Trockne eingedampft. Ich erhielt so ein Extract von der Farbe und Consistenz des Succus Liquiritiae, welches sich sehr gut zu Pillen verarbeiten liess. Es hatte einen specifischen Geruch und etwas adstringirend süsslichen Geschmack. Eine zweite Portion der Rinde wurde mit Alkohol extrahirt und der Auszug nach vorheriger Filtration ebenfalls auf dem Wasserbade eingedampft. Dabei schied sich zunächst, d. h. bald nach dem Beginn des Eindampfens ein grüner, harzartiger Körper aus; die zurückbleibende Lösung war braun gefärbt. Ich goss dieselbe ab und dampfte sie für sich ein. Das so gewonnene Extract war dunkelbraun, hart und in Alkohol und Wasser löslich. Eine dritte Portion wurde mit Aether behandelt. Nach dem Eindampfen blieb in grösserer Menge der schon erwähnte grüne, harzartige Körper, den ich als Resina Corticis Sambuci bezeichnen möchte, zurück. Ich habe jeden dieser Bestandtheile der Rinde für sich untersucht:

3. IV. 1891. Eingedampftes Decoctum Corticis Sambuci 10 : 200 um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	130	sauer	hellgelb	1025	7,5725
2 „	125	„	„	1018	5,2425
3 „	80	„	„	1020	3,7280
5 „	100	„	„	1020	4,6600
7 „	320	„	„	1011	8,2016
9 „	115	„	„	1026	5,3530
12 „	210	„	„	1019	9,2967
Nachtharn	250	„	gelb	1025	14,5625
Zusammen	1330	sauer	hellgelb	1019	58,6168 berechnet
					58,8791 gefunden
					58,7479 Mittel

1 Liter Harn enthält 44,27 g T.

	Normal	Decoct. sicc. Cort. Sambuci 10 : 200
ccm	850—960	**1330**
T.	50,3—53,5	**58,7**

4. IV. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	55	sauer	gelb	1025	3,2037
2 „	58	„	„	1023	3,1082
3 „	45	„	„	1025	2,6212
5 „	75	„	„	1027	4,7182
7 „	100	„	„	1027	6,2910
9 „	85	„	„	1030	5,9415
12 „	110	„	„	1025	6,4075
Nachtharn	220	„	„	1030	15,3780
Zusammen	748	sauer	gelb	1027	47,6693 berechnet
					47,0566 gefunden
					47,3624 Mittel

1 Liter Harn enthält 62,91 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**748**
T.	50,3—53,5	**47,4**

5. IV. 1891. **Wässeriges Extract aus 10,0 g Rinde um 11 Uhr.**

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	60	sauer	gelb	1025	3,4950
2 „	80	„	„	1025	4,6600
3 „	140	„	hellgelb	1014	4,6668
5 „	160	„	„	1020	7,4560
7 „	230	„	„	1010	5,3590
9 „	210	„	„	1013	4,8930
12 „	80	„	„	1026	4,8464
Nachtharn	240	„	rothgelb	1027	15,0984
Zusammen	1200	sauer	gelb	1018	50,4746 berechnet 50,3280 gefunden 50,4013 Mittel

1 Liter Harn enthält 41,94 g T.

	Normal	Wasserextract aus 10,0 Cort. Sambuci
ccm	850—960	**1200**
T.	50,3—53,5	**50,4**

6. IV. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	60	sauer	gelb	1024	3,3552
2 „	90	„	„	1024	5,0328
3 „	100	„	„	1022	5,1260
5 „	120	„	„	1022	6,1512
7 „	150	„	„	1026	9,0870
9 „	150	„	„	1026	8,7375
12 „	85	„	„	1026	5,1493
Nachtharn	210	„	„	1028	13,7004
Zusammen	965	sauer	gelb	1025	56,3394 berechnet 56,2112 gefunden 56,2753 Mittel

1 Liter Harn enthält 41,94 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**965**
T.	50,3—53,5	**56,3**

Der in Alkohol lösliche Antheil des wässerigen Auszuges aus 10 g Rinde erwies sich dagegen als völlig unwirksam: 935 ccm Harn am Tage der Einnahme und 950 ccm am nächsten Tage.

7. IV. 1891. 0,5 g Resina Corticis Sambuci um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	60	sauer	gelb	1026	3,6348
2 „	90	„	„	1023	4,8231
3 „	100	„	„	1022	5,1260
5 „	120	„	„	1023	6,4308
7 „	160	„	„	1023	8,5744
9 „	120	„	„	1025	6,9900
12 „	150	„	„	1025	8,7375
Nachtharn	240	„	„	1028	15,6576
Zusammen	1040	sauer	gelb	1025	59,9742 berechnet 60,5800 gefunden
					60,2771 Mittel

1 Liter Harn enthält 58,25 g T.

	Normal	0,5 Resina Cort. Sambuci
ccm	850—960	**1040**
T.	50,3—53,5	**60,8**

8. IV. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	70	sauer	gelb	1026	4,2406
2 „	80	„	„	1026	4,8464
3 „	65	„	„	1025	3,7462
5 „	100	„	„	1024	5,5920
7 „	120	„	„	1020	5,5920
9 „	110	„	„	1023	5,8949
12 „	150	„	„	1020	6,9900
Nachtharn	260	„	„	1027	16,3566
Zusammen	955	sauer	gelb	1024	53,2587 berechnet 53,4036 gefunden
					53,3311 Mittel

1 Liter Harn enthält 55,92 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**955**
T.	50,3—53,5	**53,3**

Im Botanicum Quadripartitum wird der schwarze Holunder als die einzige medicinisch gebrauchte Holunderart erwähnt. — Sambucuswasser gilt dort als ein gutes Mittel bei Erysipel. Alle Theile des Baumes, Blüthen, Früchte, ja selbst der darauf wachsende Schwamm hätten die Fähigkeit, dem menschlichen Körper Wasser zu entziehen. Die Mittelrinde, entweder für sich zerstossen oder mit Wein genommen, treibe stark das Wasser ab. Durch Umwickeln der Füsse mit den frischen Zweigen werde das Podagra geheilt. Unser Autor berichtet, dass er einen Patienten damit geheilt habe und zum Dank 30 Goldstücke als Honorar empfangen habe. Auch diese Pflanze wird in einer Abkochung bei der Pest empfohlen. Die Rinde soll ferner bei Brandwunden ein gutes Mittel zur Linderung der Schmerzen sein. Das Volk braucht nach Simon Paullus' Angabe die Sprossen des Sambucus als Präservativ gegen Fieber, jedoch häufig, wie er bemerkt, mit unglücklichem Erfolge, indem es nun gerade Fieber bekäme. Daran knüpft Verfasser die goldene Regel, Krankheiten, welche die Natur selbst zu heilen vermag, nicht durch Medicamente beeinflussen zu wollen. Ruhe und Enthaltsamkeit hätten schon die grössten Krankheiten überwunden. Die reifen Beeren dienen, mit Carduus benedictus genommen, als gutes Schwitzmittel; ebenso diene der Saft der Beeren dazu, um Verrucositäten der Hände zu beseitigen. Ein Aufguss von Bier oder Wein auf Holunder diene als wassertreibendes Mittel bei Hydrops. Bei bösartiger Angina sei ein aus der Rinde bereitetes Gurgelwasser zu empfehlen. Die Indicationen für die Anwendung des Sambucus seien also sehr zahlreiche. Neuerdings ist von Frankreich aus die Sambucusrinde wieder als gutes Diureticum empfohlen worden. Lemoine[1]) benutzte dazu die frische Rinde. Eine Handvoll derselben wurde, mit einem Liter Wasser auf den vierten Theil eingekocht und mit Syrupus simplex und Oleum Menthae pip. als Geschmackscorrigens versetzt, den Kranken in 24 Stunden auszutrinken gegeben. Erbrechen und Schweiss traten beim Gebrauche nicht ein, dagegen wurden Vermehrung der Diurese und dünne Stühle beobachtet. Lemoine empfiehlt das Mittel besonders bei congestiver Nephritis, ferner bei Herzkranken, welche Digitalis nicht gut vertragen. Aeltere Fälle seien nicht gut geeignet zu dieser Behandlung. Die vermehrte Harnabsonderung soll durch Reizung der Nierenepithelien zu Stande kommen. Von Complicationen nach Gebrauch des Mittels hat er einmal Urticaria, ein anderes Mal Furunkulose beobachtet. Ich habe mit trockener Rinde experimentirt und gefunden, dass auch sie die der frischen zukommende diuretische Wirkung besitzt. Da das Harz nur wenig, das alkoholische Extract dagegen gar nicht diuretisch wirkte, so muss angenommen werden, dass das diuretisch wirkende Princip im wässerigen Auszuge der trockenen Holunderrinde enthalten ist. Es dürfte sich vielleicht empfehlen, nicht das Decoct, sondern das eingedampfte wässerige Extract und zwar in Pillenform zu nehmen, da das Mittel keinen sehr angenehmen Geschmack besitzt. Bei meinen Versuchen trat in beiden Fällen eine vermehrte Diurese auf; Schweiss, Erbrechen und Durchfall habe ich nicht beobachtet. Letzterer wird wohl möglicher-

[1]) Centralbl. f. klin. Med. 1891, Nr. 14, p. 264. — Original in Gaz. méd. de Paris 1890, Nr. 24.

weise nur der frischen Rinde zukommen. Jedenfalls ist ein Versuch bei Hydrops durchaus zu empfehlen, da die diuretische Wirkung auch der trockenen Rinde zukommt.

Ein mir von Prof. Kobert zur Verfügung gestelltes, aus den Flores Sambuci gewonnenes Harz wirkte gar nicht diuretisch, ebenso wenig hatte ein zweiter in Wasser löslicher Körper der Blüthen eine Wirkung.

11. Versuche mit Coffeïn.

15. II. 1891. 0,5 g Coffeïn. natr.-salicylic. um 11 Uhr (entsprechend 0,3 g reinem Coffeïn).

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	55	sauer	gelb	1026	3,3319
2 „	110	„	„	1023	5,8949 [1]
3 „	90	neutral	hellgelb	1021	4,4037 [1]
5 „	210	„	„	1020	9,7860 [1]
7 „	275	sauer	blassgelb	1015	7,3395 [1]
9 „	95	„	gelb	1025	5,5338 [1]
12 „	155	„	„	1021	7,5842 [1]
Nachtharn	290	„	„	1027	18,2439
Zusammen	1280	sauer	gelb	1021	62,1179 berechnet 62,6304 gefunden 62,3741 Mittel

1 Liter Harn enthält 48,93 g T.

	Normal	0,5 Coffeïnum natr.-salicylic.
ccm	850—960	**1280**
T.	50,3—53,5	**62,4**

16. II. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	45	sauer	gelb	1028	2,9358
2 „	85	„	„	1025	4,9512
3 „	110	„	„	1024	6,2512
5 „	40	„	„	1025	2,3300
7 „	80	„	„	1024	4,4736
9 „	85	„	„	1024	4,7532
12 „	120	„	„	1025	6,9900
Nachtharn	300	„	„	1026	18,1740
Zusammen	865	sauer	gelb	1025	50,8590 berechnet 50,3862 gefunden 50,6226 Mittel

1 Liter Harn enthält 58,25 g T.

[1] Salicylursäure lässt sich im Harne nachweisen.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**865**
T.	50,3—53,5	**50,6**

28. III. 1891. 0,5 g Coffeïn. natr. salicylic. um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	55	sauer	gelb	1025	3,2037
2 "	135	"	"	1021	6,6055 [1]
3 "	80	"	"	1022	4,1008 [1]
5 "	200	"	"	1025	11,6500 [1]
7 "	135	"	hellgelb	1020	6,2916 [1]
9 "	100	"	"	1022	5,1260 [1]
12 "	250	"	"	1018	10,4850 [1]
Nachtharn	200	"	rothgelb	1030	13,9800
Zusammen	1155	sauer	gelb	1023	61,4420 berechnet 61,8964 gefunden
					61,6692 Mittel

1 Liter Harn enthält 53,59 g T.

	Normal	0,5 Coffeïnum natr. salicylic.
ccm	850—960	**1155**
T.	50,3—53,5	**61,7**

29. III. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	80	sauer	gelb	1028	5,2192
2 "	100	"	"	1026	6,0580
3 "	60	"	"	1018	2,5164
5 "	150	"	"	1017	5,9415
7 "	72	"	"	1023	3,8584
9 "	90	"	"	1020	4,1940
12 "	100	"	"	1027	6,2910
Nachtharn	210	"	"	1032	15,6576
Zusammen	862	sauer	gelb	1025	49,7361 berechnet 50,2115 gefunden
					49,9738 Mittel

1 Liter Harn enthält 58,25 g T.

[1]) Salicylursäure im Harne.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**862**
T.	50,3—53,5	**50,0**

Die Anwendung des Coffeïns als Diureticum ist eine schon relativ alte. Dujardin-Beaumetz[1]) liefert in seiner Arbeit „On new cardiac medicaments (The ther. Gaz. Oct. 1884, p. 444) einen historischen Ueberblick über den Gebrauch des Coffeïns: „1839 machte zuerst ein Anonymus im Bullet. gén. de thér. auf die diuretische Wirkung des Coffeïns bei Hydrops aufmerksam, nachdem Zwinger bereits 1725 den Kaffee als vorzügliches Heilmittel bei Wassersucht empfohlen hatte. 1846 veröffentlichte Honoré 3 Fälle von Albuminurie mit Hydrops, die durch Kaffeeinfuse wesentlich gebessert worden waren. — 1863 schrieb Koschlakoff in Petersburg eine Abhandlung über das Coffeïn, in welcher er 2 Fälle von parenchymatöser Nephritis mit Herzhypertrophie und Wassersucht aufführt, bei denen das Coffeïn diuretisch wirkte und das Herz digitalinartig beeinflusste. 1867 machte Jaccoud von Neuem die Entdeckung, dass bei Herzfehler mit Hydrops das Coffeïn bisweilen ausgezeichnet hilft: dasselbe constatirte 1877 Gubler. Weiter empfahlen Shapter 1879 und Leech 1880 das sogen. Coffeïncitrat als Diureticum bei Hydrops und theilten eine sehr grosse Casuistik darüber mit. Der diuretische Erfolg war auch bei Nierenkrankheiten vorhanden, wenn dieselben noch nicht zu weit vorgeschritten waren. Dasselbe constatirten nach den Genannten eine grosse Anzahl anderer Autoren, so z. B. 1882 Lépine und Huchard, 1883 Leblond, Peter und Francotte. Sie alle kommen zu dem Resultate, dass in gewissen Fällen von Hydrops die diuretische Wirkung des Coffeïns eine ganz exquisite ist, besonders wenn man es in Form seiner löslichen Doppelsalze giebt und die Dosis nicht zu klein greift. Dujardin-Beaumetz schliesst sich diesem Satze nach eigenen Erfahrungen in jeder Beziehung an. 1884 behauptet Monnet[2]) dasselbe für die Kola-Präparate. Ausser von den Erwähnten ist dann die diuretische Wirkung des Coffeïns weiter untersucht worden von Scoda[3]), Riegel[4]), Seifert[5]), Glupe[6]), Langgard[7]), v. Schröder[8]),

[1]) Therap. Gazette 1884, p. 444; cf. Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmacother., herausgegeben von Dr. Rud. Kobert, Bd. I (Strassburg 1885), p. 151 ff.

[2]) De la Kola, étude phys. et thér. Thèse de Paris 1884, Nr. 308.

[3]) Ueber Complicationen bei Klappenfehlern und deren Therapie. Allgem. Wien. med. Zeitung, Jg. 5, Nr. 47, 1860.

[4]) Coffeïn bei Herzkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1884, Nr. 19.

[5]) Ueber Coffeïn bei Herzkrankheiten, Wiesbaden 1884.

[6]) Ueber die Wirkung der Coffeïnsalze bei Herzkrankheiten. Dissertation. Berlin 1884.

[7]) Zur diuretischen Wirkung des Coffeïns. Centralbl. für die med. Wissenschaft vom 29. Juli 1886.

[8]) Ueber die Wirkung des Coffeïns als Diureticum. Centralbl. für die med. Wissenschaft vom 26. Juni 1886. Derselbe, Ueber die diuretische Wirkung des Coffeïns etc. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. **22**, 1886, p. 85 und Bd. **24**, 1888, p. 85.

Bronner[1]), Cervello und Caruso Pecoraro[2]), desgleichen auch von Wagner[3]), — Tanret[4]) empfahl die Anwendung der leichter löslichen Doppelverbindungen. — Schröder fand, dass nach Durchtrennung der zur Niere führenden Nerven, womit der Einfluss auf den Blutdruck ausgeschaltet wurde, eine excessive Diurese eintrat und bewies damit eine specifische Beeinflussung der Niere. Es würde mich zu weit führen, wollte ich die ganze, bis jetzt über Coffeïn als Diureticum erschienene Literatur anführen; es genüge zu betonen, dass die practische Anwendung als Diureticum beim Coffeïn der theoretischen Erforschung dieser Wirkung um Jahrzehnte vorausgeeilt ist. Die Zahl der Arbeiten, die sich mehr oder weniger eingehend mit dem Coffeïn beschäftigen, ist bereits auf über 250 angewachsen.

Von den bei Darreichung des Coffeïns recht unerwünschten Nebenwirkungen[5]) sind die nervösen zu nennen, welche der Anwendung des Mittels eventuell im Wege stehen können. Riegel erwähnt einiger Versuche am normalen Menschen. Er fand dabei eine Verlangsamung und grössere Spannung des Pulses. Ich hatte beide Male, wo ich das Mittel nahm, schon nach der Dosis von 0,5 g des Doppelsalzes lästige Intoxicationserscheinungen, welche sich in Herzklopfen, Schwindelgefühl, erhöhten Reflexen und Schlaflosigkeit äusserten. Eine Verlangsamung der Herzaction habe ich an mir nicht beobachten können, wohl aber gerade das Gegentheil. Die Pulszahl stieg von 85 auf 115, dabei fühlte sich der Puls hart und gespannt an. Diese Erscheinungen traten 3 Stunden nach Einverleibung des Mittels auf und hielten bis zum andern Morgen an. Es mag sein, dass ich eine gewisse Idiosynkrasie gegen Coffeïn habe, jedenfalls dürften solche Erscheinungen am Krankenbette nicht zu den angenehmen gehören und daher zu einer gewissen Vorsicht nöthigen.

Ich habe die Versuche mit dem längst klinisch gehörig gewürdigten Coffeïn nur gemacht, um festzustellen, wie hoch die Dosis desselben sein müsse, um denselben Effect hervorzurufen, wie ihn die oben besprochenen Diuretica und speciell die ätherischen Oele hervorbringen.

Auf der Naturforscher-Versammlung in Nürnberg berichtete Heinz[6]) über ein von ihm und Liebrecht dargestelltes Diureticum, welches die Vortheile des Coffeïns besitzen, von den Schädlichkeiten desselben aber frei sein soll. Es ist die Coffeïnsulfosäure in Form ihres Natrium- oder Lithiumsalzes. Da diese Publication erst nach Abschluss meiner Versuche erschien, so konnte ich sie nicht berücksichtigen; ich betone aber, dass eine Prüfung dieses neuen Mittels nach meiner Methode wünschenswerth ist.

---

[1]) Ueber die diuretische Verwendung des Coffeïns in der pract. Med. Dissertation. Strassburg 1886.

[2]) Sul potere diuretico della caffeina assoc. agli ipnotici. La Sicilia med. I. p. 3, Genua 1889.

[3]) Exper. Untersuch. über den Einfluss des Coffeïns auf Herz und Gefässe. Dissertation. Berlin 1885.

[4]) Bullet. et Mem. de la Soc. d. thér. 28 déc. 1887.

[5]) Die Toxikologie des Coffeïns findet sich im Uebrigen abgehandelt in Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen (Stuttgart 1893), p. 601—602.

[6]) Ther. Monatshefte 1893, p. 503.

12. Versuche mit Diuretin.

Zur Verwendung gelangte das von Knoll bezogene Theobrominum natro-salicylicum.

24. III. 1891. 0,5 g Diuretinum um 11 Uhr.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	120	sauer	gelb	1023	6,4308
2 „	125	„	„	1021	6,1162 [1]
3 „	72	„	„	1023	3,8584 [1]
5 „	168	„	„	1021	8,2202 [1]
7 „	50	„	„	1025	4,2625 [1]
9 „	85	„	„	1027	5,3473 [1]
12 „	80	„	„	1028	5,2192
Nachtharn	220	„	rothgelb	1032	16,4032
Zusammen	920	sauer	gelb	1026	55,8578 berechnet 55,7336 gefunden 55,7957 Mittel

1 Liter Harn enthält 60,58 g T.

	Normal	0,5 Diuretin
ccm	850—960	**920**
T.	50,3—53,5	**55,8**

25. III. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	45	sauer	gelb	1026	2,7261
2 „	80	„	„	1026	4,8464
3 „	80	„	„	1027	5,0328
5 „	120	„	„	1025	6,9900
7 „	130	„	„	1024	7,2696
9 „	100	„	„	1024	5,5920
12 „	110	„	„	1024	6,1512
Nachtharn	250	„	„	1026	15,1450
Zusammen	915	sauer	gelb	1025	53,7531 berechnet 53,2987 gefunden 53,5259 Mittel

1 Liter Harn enthält 58,25 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**915**
T.	50,3—53,5	**53,5**

[1] Salicylursäure im Harn nachweisbar.

26. III. 1891. 1,5 g Diuretin-Knoll (zu 0,5 g um 11, 3 und 6 Uhr).

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	45	sauer	gelb	1023	2,4115
2 „	65	„	„	1024	3,6348 [1]
3 „	50	„	„	1025	2,9125 [1]
5 „	125	„	„	1025	7,2812 [1]
7 „	120	„	„	1024	6,7104 [1]
9 „	185	„	„	1018	7,7589 [1]
12 „	160	„	„	1018	6,7104 [1]
Nachtharn	280	„	„	1027	17,6148 [1]
Zusammen	1030	sauer	gelb	1023	55,0345 berechnet 55,1977 gefunden 55,1161 Mittel

1 Liter Harn enthält 53,59 g T.

	Normal	1,5 Diuretin
ccm	850—960	**1030**
T.	50,3—53,5	**55,1**

Die Beobachtung des folgenden Tages wurde leider gestört.

10. IV. 1891. 3,0 g Diuretin-Knoll (à 1 g um 11, 2 und 4 Uhr).

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	100	sauer	hellgelb	1014	3,2620 [2]
2 „	210	„	„	1014	6,8502 [2]
3 „	325	„	„	1010	7,5726 [2]
5 „	100	„	„	1020	4,6600 [2]
7 „	200	„	„	1024	11,1840 [2]
9 „	100	„	gelb	1028	6,5240 [2]
12 „	130	„	„	1029	8,7841 [2]
Nachtharn	220	„	rothgelb	1030	15,3780 [2]
Zusammen	1385	sauer	hellgelb	1020	64,2148 berechnet 64,5410 gefunden 64,3779 Mittel

1 Liter Harn enthält 46,60 g T.

	Normal	3,0 Diuretin
ccm	850—960	**1385**
T.	50,3—53,5	**64,4**

[1]) Salicylursäure im Harn nachweisbar.
[2]) Salicylursäure im Harn nachweisbar.

11. IV. 1891. Am Tage darauf.

Zeit der Entleerung	Harnmenge in ccm	Reaction	Farbe	Spec. Gew.	T. in g
12 h	60	sauer	gelb	1025	3,4950
2 „	75	„	„	1024	4,1940
3 „	65	„	„	1024	3,6348
5 „	100	„	„	1023	5,3590
7 „	150	„	„	1023	8,0385
9 „	110	„	„	1024	6,1512
12 „	120	„	„	1025	6,9900
Nachtharn	240	„	„	1028	15,6576
Zusammen	920	sauer	gelb	1025	53,5201 berechnet 53,5900 gefunden
					53,5550 Mittel

1 Liter Harn enthält 58,25 g T.

	Normal	Nachwirkung
ccm	850—960	**920**
T.	50,3—53,5	**53,6**

Das Theobromin ist 1841 von Woskresensky in den Kakaobohnen entdeckt worden, also schon relativ lange bekannt. Maly, Hinteregger und Andreasch bestimmten es genauer chemisch und Emil Fischer erklärte es 1882 für Dimethylxanthin. Nach Mitscherlich[1]) wirkt es schwächer, als das Coffeïn; sonst decke es sich in der Wirkungsweise vollständig mit jenem. Filehne[2]) dagegen spricht ihm die central erregende Wirkung ab. Nach Schröder[3]) ist es dem Coffeïn an diuretischer Wirkung überlegen. Auch er constatirt das Fehlen einer centralen Erregung. Gram[4]) war der erste, welcher es klinisch zu verwerthen versuchte. Nachdem er zunächst das Coffeïn in Verbindung mit Paraldehyd an Kranken untersucht hatte, fand er, dass das Mittel in dieser Form verschiedene Nachtheile bot und versuchte daher das reine Theobromin. Da dasselbe aber seiner schweren Resorbirbarkeit wegen wenig zur therapeutischen Anwendung geeignet war, stellte er eine Doppelverbindung, das Theobrominum natro-salicylicum her, welche er durch die Firma Knoll unter dem Namen „Diuretin" in den Handel bringen liess. Dieses Präparat enthält nach den Mittheilungen von Vulpius[5]) ca. 50% reines Theobromin; es ist recht leicht löslich. Klinisch ist es dann

[1]) Cacao und Chocolade, Berlin 1859.
[2]) Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. **24**, 1888, p. 85.
[3]) Ther. Monatshefte 1890, Heft 1.
[4]) Ueber einige Wirkungen des Xanthins, Coffeïns und mehrer mit ihm verwandter Körper. Du Bois-Reymond's Arch. d. Physiol. Jg. 1886, p. 72.
[5]) Pharm. Centralhalle 1890, p. 311.

von Hoffmann[1]), Koritschoner[2]), Kouindjy-Pomerantz[3]), Geissler[4]), Siefart[5]) und Schraub[6]) weiter untersucht worden. Hoffmann konnte das Diuretin im Harne nachweisen. Er fand es in Fällen von allgemeinem Hydrops von ausgezeichneter Wirksamkeit. Bei Flüssigkeitsansammlungen, durch Entzündung seröser Häute bedingt, fand er es nur von geringer Wirkung; bei Stauung im Pfortadergebiet hat er gar keine Beeinflussung bemerkt. Die diuretische Wirkung leitet er von einer Beeinflussung der Nierenepithelien ab; ein günstiger Einfluss auf den Circulationsapparat sei aber auch nicht zu verkennen. In der Dosis von 5,0 g pro die soll es keine störenden Nebenwirkungen haben. Cumulative Wirkung hat er nicht beobachtet. Nach dem Aussetzen des Mittels höre die Diurese bald auf. Gewöhnung tritt nicht ein. Koritschoner schreibt ebenfalls die Wirkung einer specifischen Beeinflussung der Nierenepithelien zu und meint, dass eine Reizung nicht eintrete, da er bei Scharlachnephritis die Cylinder am 6. resp. 9. Tage schwinden sah. Er empfiehlt, das Mittel in heissem Wasser zu lösen und bei der Darreichung dazwischen alkalische Milch zu geben, da die Wirkung durch den sauren Magensaft beeinträchtigt würde. Man solle mit einer kleineren Dosis beginnen und nur successive damit ansteigen. Die Wirkung trete nicht gleich in ausgiebiger Weise ein, sondern erst nach dreitägigem Gebrauche. Nach längstens 24 Stunden kehre die Harnmenge wieder auf den Status quo ante zurück. 4 g pro die hält er für das Minimum. Bei cardialem Hydrops hat er die besten Resultate gehabt, weniger gute bei Stauungen im Pfortaderkreislauf, die schlechtesten bei Nephritis; doch wirkte auch hier noch das Diuretin von allen Diureticis am besten. Ein grosser Theil der Flüssigkeit ging in einigen Fällen per anum ab, da profuse Durchfälle eintraten, welche nach Aussetzen des Mittels schwanden. Frau Kouindjy-Pomerantz empfiehlt ebenfalls eine Tagesdosis von 3—5 g zu nehmen. Nach ihr findet eine Beeinflussung des Herzens nicht statt. Die Diurese tritt sehr bald ein und hält lange an. Zur subcutanen Anwendung sei das Mittel nicht geeignet, da es an der Injectionsstelle Abscedirungen verursachte. Bei noch nicht erkrankten Nieren hat sie die besten Resultate gesehen. Sie empfiehlt, das Mittel in Milch oder Chocolade zu reichen. Geissler hat seine Versuche mit dem Diuretin-Knoll an einem Gesunden und mehreren Kranken gemacht. Wie aus seinen Versuchen hervorgeht, wirkte das Mittel (4—6 g) vorzüglich auf die Diurese und zwar war beim Gesunden keine Nachwirkung nach Aussetzen des Mittels zu bemerken, wohl aber bei den Kranken. Er fasst die Resultate seiner Arbeit in folgende Sätze zusammen: 1. das Diuretin beeinflusst nicht nur die Diurese, sondern auch das Herz. 2. Besonders gute Erfolge

[1]) Ueber die therap. Anwendung des Diuretins. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 28, 1891, p. 1.
[2]) Klin. Versuche über d. Diuretin-Knoll. Wiener klinische Wochenschrift 1890, Nr. 39.
[3]) La théobromine et la diuretine, leur action diurétique. Bull. gén. de thér. 1890, Aug. 13. Centralbl. f. klin. Med. 1891, Nr. 14.
[4]) Ueber die therap. Wirkung des Diuretins. Berl. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 15 u. 17, und Wratsch 1890, Nr. 46, p. 1039. Russisch.
[5]) Ueber die therap. Anwendung des Diuretins. Dissertation. Berlin 1891.
[6]) Briefliche Mittheilung an die Firma Knoll.

sind bei Compensationsstörungen in Folge von Klappenfehlern zu verzeichnen. 3. Bei Erkrankungen des Herzmuskels selbst ist die Wirkung auf die Diurese eine schwächere. 4. Bei acuter Nephritis ist die Wirkung des Diuretins, was die Vermehrung der Diurese und das Schwinden der Oedeme betrifft, eine bessere als bei chronischer. Weder in dem einen noch in dem anderen Falle steigt die Menge des Eiweisses im Harne. 5. Bei Lebercirrhose war kein diuretischer Effect zu verzeichnen. 6. Beim Gesunden ist die Vermehrung der Diurese keine sehr grosse. Der Schwerpunkt dieser Sätze liegt in der Behauptung, dass das Diuretin unzweifelhaft eine Erhöhung des Blutdruckes hervorzurufen im Stande ist. Geissler stellt sich damit in Gegensatz zu den früheren Beobachtern, die dem Theobrom. natrosalicyl. jeden Einfluss auf den Blutdruck absprechen. Er besteht aber um so mehr darauf, als diese Erhöhung des Blutdruckes in jedem der beobachteten Fälle nachzuweisen war. Er bediente sich dabei des v. Basch'schen Sphygmomanometers und des Richardson'schen Sphygmographen. Zum Schluss bemerkt er, dass Gram offenbar im Irrthume sei, wenn er annehme, dass im Diuretin nur das Theobromin diuretisch wirke, da Sasetzky[1]), Huber[2]) und Stiller[3]) eine diuretische Wirkung des Natrium salicylicum und der Salicylsäure nachgewiesen hätten. Siefart bestätigt im Allgemeinen die Resultate der anderen Beobachter. Die günstigsten Resultate erhielt er in den Fällen, wo der Hydrops durch reine Stauung des allgemeinen Kreislaufs oder durch uncompensirte Klappenfehler hervorgerufen worden war. Einen Einfluss auf Pulsfrequenz und -qualität, sowie auf die Respiration hat er nicht gefunden. Als Nebenwirkung hat er einige Male Uebelkeit beobachtet. Schraub hat das Mittel mit gutem Erfolge bei einer Frau mit Asthma und uncompensirtem Herzfehler in Anwendung gebracht. Nebenwirkungen hat er nicht zu verzeichnen gehabt.

Was nun meine Versuche betrifft, so konnte ich eine namhaftere Wirkung erst bei einer Dosis von 3,0 g Diuretin-Knoll nachweisen; 0,5 wirkten gar nicht, 1,5 nur schwach. Ich habe nach jeder Dosis (ich nahm das Mittel in Pulverform) eine Messerspitze kohlensaures Natron genommen. Von irgend welchen Nebenerscheinungen, wie Diarrhöe und Erbrechen, habe ich bei 0,5 und 1,5 nichts wahrgenommen. Bei 3,0 g empfand ich, wohl zufällig, nach der letzten Dosis leichte Nausea. Ob ich einen gleichzeitig auftretenden intensiven Kopfschmerz auf das Mittel beziehen soll, wage ich nicht zu entscheiden, erwähnen will ich aber, dass mein Puls nach der letzten Dosis auffallend hart und gespannt wurde, was nicht nur mir, sondern auch einem Commilitonen auffiel. Die Pulszahl war dabei nicht erhöht. Vom Diuretin hat man ungefähr 5mal so viel nöthig, als vom Coffeïn, um denselben diuretischen Effect zu erzielen, ohne aber bei der höheren Dosis nennenswerthe unangenehme Nebenwirkungen zu verspüren. Was das Diuretin vielleicht noch empfehlenswerther macht, ist der Umstand, dass es auch die Menge der festen

---

[1]) Ueber den Einfluss des Fiebers auf den Stoffwechsel etc. Dissertation. Petersburg 1883. Russisch.

[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 41.

[3]) Wiener med. Presse Jg. 31, 1890, Nr. 1, 2.

Harnbestandtheile zu erhöhen scheint (natürlich nach Abzug des eingeführten Mittels). Bei meinem dritten Versuche, wo ich das Diuretin nüchtern nahm, schien es, als ob es so vom Magen besser resorbirt wurde; schon nach einer Stunde konnte ich Salicylursäure im Harne nachweisen. Die Hauptmenge des ausgeschiedenen Harnes fällt auf die ersten Stunden nach Einverleibung der ersten Portion.

Zum Schlusse setze ich (S. 147) in kurzer Uebersicht noch einmal alle genommenen Mittel in ihrer Wirkung neben einander. Als Norm nehme ich dabei das Mittel der normalen Harnmenge an. Eine graphische Darstellung der Versuche bietet die diesem Bändchen beigegebene Doppeltafel I—II. In der Tabelle sind im letzten Stabe die Zahlen eingeklammert, falls 1 Liter Flüssigkeit gereicht worden war.

III. Einige Versuche an Patienten.

Seit ich vorstehende Versuche angestellt habe, bin ich jetzt nun bereits mehrere Jahre in Durben als Arzt mit gemischter Praxis thätig und habe, da die Zahl meiner (meist unbemittelten) Patienten stets eine überaus grosse ist, dabei natürlich mehrfach Gelegenheit gehabt, ebenfalls die Wirkung von Diureticis an recht unzweideutigen Fällen zu erproben. Es wäre mir leicht, über die dabei gemachten Erfahrungen eine dickleibige Publication mit recht vielen Krankengeschichten zu schreiben; ich glaube jedoch, dass sich meine Erfahrungen in die nachstehenden kurzen Sätze zusammendrängen lassen und will deshalb den Leser nicht mit Einzelheiten ermüden. Ich gruppire nach Krankheiten.

1. Nephritis acuta.

In Betracht kommen einige vierzig Fälle von acuter Nephritis nach Scharlach, einige nach Influenza, endlich einige aus verschiedenen andern Ursachen entstandene. Ich muss bei allen Formen der frischen Nierenentzündungen vor dem Gebrauch von Oleum Juniperi und Oleum Petroselini [1]) entschieden warnen, da in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle der Eiweissgehalt des Harnes zunahm und die Diurese eine recht mangelhafte war. Bei Oleum Petroselini trat ausserdem mit grosser Regelmässigkeit Erbrechen ein. Ich habe diese Behandlungsmethode daher später ganz fallen lassen und gab zunächst Diuretin, und sobald die Harnfluth einmal angeregt war, Saccharum Lactis und zwar bei Kindern von letzterem zweistündlich einen Theelöffel in relativ viel Wasser oder Milch. Selbst ohne vorherigen Gebrauch von Diuretin wirkte der Milchzucker vortrefflich. Irgend welche unangenehmen Nebenwirkungen habe ich vom Milchzucker niemals beobachtet.

---

[1]) Die übrigen ätherischen Oele waren bisher theils nicht zu beschaffen, theils für meine Patienten zu theuer.

Vergleichende Tabelle über die Wirkung aller von mir geprüften Diuretica.

Nach Einnahme von:	Verhältniss zur Norm, dieselbe = 1 gesetzt		In Procent		Ueber die Norm wurden ausgeschieden
	Am Tage der Einnahme	Am Tage darauf	Am Tage der Einnahme	Am Tage darauf	
1000 ccm Wasser . .	1 : 2,0015	—	+ 100	—	(812 ccm)
1000 ccm CO^2-Wasser	1 : 1,7138	—	+ 73,8	—	(645 „)
1000 ccm Bier	1 : 2,0018	1 : 0,9487	+ 100	— 9	(815 „)
1000 ccm Rothwein .	1 : 1,7900	1 : 1,0444	+ 79	+ 4	(715 „)
1000 ccm Milch . . .	1 : 2,5387	1 : 1	+ 153	± 0	(1231 „)
Milchzucker 30 g . .	1 : 1,3370	1 : 0,9388	+ 33,7	— 9	305 „
Tart. boraxat. 20 g .	1 : 1,1312	1 : 1,0550	+ 13,12	+ 0,5	102 „
Tart. boraxat. 20 g + 1000 ccm Wasser .	1 : 2,7400	1 : 0,8287	+ 174	— 8	(1392 „)
Tart. natronat. 20 g .	1 : 1,0275	1 : 0,9250	+ 2	— 9	22 „
Tart. natronat. 20 g + 1000 ccm Wasser .	1 : 1,7375	1 : 0,9350	+ 73,7	— 9	(590 „)
Ol. Terebinth. gall. 0,4 g	1 : 1,1115	1 : 1,0644	+ 11	+ 6	101 „
Terpinhydrat 1,0 g .	1 : 1,2366	1 : 1,0022	+ 23	—	213 „
Ol. Bacc. Juniperi cum terp. 0,2 g + 1000 ccm Wasser	1 : 2,1125	1 : 1,0612	+ 111	+ 6	(890 „)
Ol. Bacc. Juniperi sine terp. 0,2 g	1 : 1	1 : 1,0442	+ 0	+ 4	0 „
Ol. Bacc. Juniperi cum terp. 0,4 g + 1000 ccm Wasser	1 : 2,4875	1 : 1,1	+ 148	+ 10	(1130 „)
Ol. Bacc. Juniperi cum terp. 0,4 g	1 : 1,42	1 : 1,0331	+ 42	+ 3	380 „
Ol. Bacc. Juniperi sine terp. 0,4 g	1 : 1,4088	1 : 1.0331	+ 40	+ 3	370 „
Ol. Fol. Jaborandi 0,2 g	1 : 1	1 : 1,0466	+ 0	+ 4	0 „
Ol. Fol. Jaborandi 0,4 g	1 : 1,4762	1 : 1,0651	+ 47	+ 6	430 „
Ol. Sem. Petroselini 0,2 g	1 : 0,8895	1 : 1,1833	+ 8	+ 18	—
Ol. Sem. Petroselini 0,4 g	1 : 1,5611	1 : 1,2555	+ 56	+ 25	505 „
Ol. Rad. Levistici 0,2 g	1 : 1,2666	1 : 0,955	+ 26	— 9	240 „
Ol. Rad. Levistici 0,4 g	1 : 1,4555	1 : 1,055	+ 45	+ 5	410 „
Ol. Rad. Angelicae sine terp. 0,2 g	1 : 1,3833	1 : 0,9333	+ 38	— 9	345 „
Decoct. Cort. Sambuci 10 : 200	1 : 1,4777	1 : 0,8533	+ 47	— 8	430 „
Extr. Cort. Sambuci aquos. aus 10 g Rinde	1 : 1,33	1 : 1,072	+ 33	+ 7	300 „
Harzartiger Körper aus 0,5 g Cort. Sambuci	1 : 1,155	1 : 1,0611	+ 15	+ 6	140 „
Coffeïn natr.-salicyl. 0,5 g	1 : 1,422	1 : 0,961	+ 42	— 9	380 „
Diuretin 0,5 g	1 : 1,022	1 : 1,016	+ 2	+ 1,6	20 „
Diuretin 1,5 g	1 : 1,144	—	+ 14	—	130 „
Diuretin 3,0 g	1 : 1,5388	1 : 1,022	+ 53	+ 2	485 „

2. Nephritis chronica.

Auch diese Krankheit war in meiner Praxis leider recht häufig. Das viel gerühmte Diuretin erwies sich natürlich als oft brauchbar. Der Tartarus natronatus liess mich meist im Stich; gute Erfolge erzielte ich dagegen mit Tartarus boraxatus, den ich warm empfehlen möchte. Nach ätherischen Oelen nahm wohl die Harnmenge stets zu, leider aber auch der Eiweissgehalt des Harnes. Um das nach Oelkapseln auch hier beim Petersilienöl stets eintretende Erbrechen zu vermeiden, gab ich das Oel in folgender Form:

Rp. Olei Petroselini 3,0,
Vitell. ovorum trium,
Sirup. Cort. Aurant. 30,0,
Aq. dest. qu. sat. ad 200,0.
M. D. S. Wohlgeschüttelt Morgens und Abends 1 Esslöffel.

Bei dieser Ordination wurde das Petersilienöl ohne Belästigung für den Magen vertragen und schmeckte gar nicht übel. Das Juniperusöl habe ich auch gelegentlich in dieser von den Patienten stets gern genommenen Form gegeben; jedoch wurde es auch in Kapseln vom Magen vertragen. Alles in Allem lassen sich also Wachholder- und Petersilienöl bei chronischer Nephritis den Patienten wohl beibringen und wirken auch harnvermehrend; ich kann jedoch beide nicht empfehlen, da sie, wie die Vermehrung der Eiweissausscheidung schliessen lässt, das Nierenparenchym zu stark reizen oder gar kränker machen, als es schon ist.

3. Stauungshydrops bei relativ normalen Nieren.

Auch diese Krankheitsform war selbstverständlich bei meinen Patienten nichts Seltenes. Hierbei waren Juniperusöl und Petersilienöl von sehr guter Wirkung, indem Hydrops und Oedeme deutlich abnahmen, ohne dass eine schädigende Einwirkung auf die Nieren wahrzunehmen gewesen wäre. Natürlich habe ich immer die Vorsicht beobachtet, nicht mehrere Wochen lang ohne Pausen die Oele gebrauchen zu lassen, sondern in Intervallen mit achttägigen Pausen. So erkläre ich es mir, dass trotz beständig stark angeregter Secretion nie eine schädliche Nierenreizung zu Stande kam. Diuretin und Tartarus boraxatus waren bei Stauungshydrops ebenfalls von guter Wirkung; Saccharum Lactis gab dagegen bei dieser Form der Erkrankung nur mittelmässige Resultate.

4. Pleuritis exsudativa.

Zwei Fälle, welche ich mit Oleum Juniperi in Dosen von 2mal täglich 0,3 behandelt habe, ergaben ein sehr schnelles Schwinden des Exsudates, welches ich durch Probepunction vorher als serös erkannt hatte. Nachdem die Dämpfung verschwunden war, überzeugte ich mich durch eine neue Probepunction, dass wirklich von Erguss keine Rede mehr war.

Fasse ich die Ergebnisse meiner Experimente an mir selbst und an meinen Patienten zusammen, so kann ich sagen, dass meine theoretischen Versuche mit den Beobachtungen am Krankenbett sehr wohl in Einklang stehen: für den ganz Gesunden sind alle untersuchten Diuretica ziemlich unschädlich und die grössere Anzahl sehr wirksam; bei Kranken muss, falls entzündliche Veränderungen der Niere vorliegen, mit den ätherischen Oelen vorsichtig umgegangen oder noch besser gar nicht experimentirt werden, während sie bei Wassersucht in Folge von Herzfehler etc., sowie bei seröser Pleuritis recht am Platze sind und entschieden als eine Bereicherung unseres diuretischen Arzneischatzes angesehen werden können. Ich werde die übrigen ätherischen Oele in den kommenden Jahren mit den beiden genannten vergleichen und mich dann über die besten von allen in irgend einem Journale aussprechen. Der Milchzucker erwies sich als das ungefährlichste Diureticum, welches bei Kindern mit acuter Nephritis warm empfohlen zu werden verdient. Tartarus boraxatus und Diuretin sind, wie längst bekannt ist, in vielen Fällen am Krankenbett von ausgezeichneter Wirkung.

IV. Einige Versuche über die Jodzahl des Harnes.

Die Fähigkeit des Harnes, Jod zu absorbiren, ist gelegentlich schon von früheren Forschern beobachtet worden. Adolf Jolles[1]) trat näher an die Erforschung dieser Frage heran und stellte eine gewisse Gesetzmässigkeit für die normalen Harne fest. Er nennt die Zahl, welche angiebt, wie viel Gramm Jod von 100 g Trockensubstanz absorbirt werden, die „Jodzahl" des Harnes. Wie bei jeder quantitativen Harnuntersuchung, so muss auch hier der in 24 Stunden entleerte Harn untersucht werden.

Die Jodzahl normaler Harne schwankt nach Jolles zwischen 4,0 und 5,5. Prof. Kobert[2]) möchte nach seinen Versuchen am Institutsdiener Reinwald die Grenzen der physiologischen Schwankung etwas weiter stecken; auch meine normale Jodzahl schwankte innerhalb weiterer Grenzen. Von den normalen Harnbestandtheilen, welche Jodadditionsproducte bilden, ist an erster Stelle zu nennen die Harnsäure, deren Jodzahl bei längerer Einwirkung 130,33 erreicht, darnach die Harnfarbstoffe und endlich die aromatischen Fäulnissproducte, besonders die Phenole; jedoch ist deren Einfluss nicht constant. Darnach würde die Jodzahl im Grossen und Ganzen je nach dem Gehalt des Harnes an Harnsäure ausfallen. Biliverdin, Bilirubin, sowie die aromatischen Oxysäuren im Harne Icterischer erhöhen die Jodzahl; Eiweissstoffe, wie Albumin, Globulin, Pepton und Propepton etc. beeinflussen sie nur

---

[1]) Chem. Centralbl. 1890, Bd. I., p. 970 u. 971. Original: Wiener med. Wochenschr. 1890, Nr. 16.

[2]) Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure (Stuttgart 1891), p. 51.

wenig, wohl aber die Gegenwart von Blutserum und von weissen Blutkörperchen in Folge der damit meist verbundenen alkalischen Reaction; die Jodzahl steigt deshalb bei Cystitis auf 16—18. Rothe Blutkörperchen sind intact ebenfalls von einem gewissen Einfluss; nach Auflösung jedoch nicht mehr, da mit dieser Auflösung stets eine Lecithinspaltung und Säurebildung Hand in Hand geht.

Da ich bei meinen Versuchen über die Diuretica immer die 24stündige Harnmenge zu bestimmen hatte, so schlug mir Prof. Kobert vor, zugleich auch eine Bestimmung der Jodzahl vorzunehmen. Zur Ausführung im Harne fertigte ich mir nach Vorschrift von Jolles folgende Lösungen an:

1. $^1/_{10}$-Normaljodlösung.
2. $^1/_{10}$-Normalnatriumhyposulfidlösung.
3. Eine Stärkelösung (sehr dünn).

10 ccm des filtrirten Harnes wurden in eine ca. 100 ccm fassende Stöpselflasche gethan und Jodlösung im Ueberschuss zugesetzt. Zur Controlle that ich noch 10 ccm Harn in eine entsprechende Flasche und verfuhr damit ebenso. Das Mittel aus beiden Untersuchungen nahm ich dann als das Richtige an. 18 Stunden blieb der Harn in der Dunkelheit der Einwirkung der Jodlösung ausgesetzt (nach Jolles ist in dieser Zeit die Reaction beendet). Darauf setzte ich 10 ccm der Lösung von Natr. hyposulf. hinzu und titrirte nach Hinzufügung einer Stärkelösung mit Jod zurück, bis eine eben sichtbare Blaufärbung eintrat. Zum Titriren benutzte ich eine in Zehntel Cubikcentimeter getheilte Glashahnbürette. 1 ccm meiner Jodlösung entsprach genau einem Cubikcentimeter der Lösung von Natr. hyposulf. Da die Deutung der auf diese Weise gewonnenen Zahlen in das rein chemische Gebiet gehört, muss ich mich mit der auf S. 151 befindlichen tabellarischen einfachen Wiedergabe derselben begnügen. Die normale Jodzahl meines Harnes betrug 4,7868—6,9371 (6 Beobachtungen).

Nach meinen Bestimmungen schwankte also die Jodzahl des normalen Harnes zwischen 4,78 und 6,93; die des Harnes beim Einnehmen diuretischer Mittel aber zwischen 7,03 und 10,85.

Um meine Untersuchungen über die Jodzahl mit denen über die Diuretica in einen engeren Zusammenhang zu bringen, muss ich etwas weiter ausholen und über den Begriff der Diuretica vom Standpunkt des Praktikers aus sprechen.

Der Begriff der Diurese ist von verschiedenen Autoren verschieden aufgefasst worden.

R. Buchheim, der Begründer der modernen Pharmakologie, sagt in seinem grundlegenden Lehrbuche: „Seit Alters versteht man unter Diureticis die verschiedensten Substanzen, welche irgend einen Einfluss auf den Harn und die Harnorgane haben oder wenigstens unter Umständen haben können; am häufigsten hatte man die vermehrte Harnsecretion im Auge.“

Dybkowski in seinen „Pharmakologischen Vorlesungen“ (1885) und Sokolowsky in seinem „Handbuche der allgemeinen Pharmakologie“ (1873) richten ihre Aufmerksamkeit nur auf die Harnmenge. Das Gleiche gilt von Stadion (1862), Sandras, Mairet (1879),

Tabelle der Jodzahl des Harnes bei Einnahme von Diureticis.

Harn nach Einnahme von:	Spec. Gew.	1 Liter enthält an T.	1 Liter absorbirt an Jod	Jodzahl
1 Liter Bier	1015	34,95	2,80	7,8672
1 Liter Rothwein	1013	30,29	2,78	9,1980
Am Tage darauf	1023	53,59	3,68	6,7862
1 Liter CO^2-Wasser	1014	32,62	2,80	8,5840
Ol. Fol. Jaborandi 0,2 g	1024	55,92	4,52	8,0921
Am Tage darauf	1026	60,58	4,62	7,6326
Ol. Fol. Jaborandi 0,4 g	1020	46,60	3,82	8,2084
Am Tage darauf	1023	53,59	3,90	7,2774
Ol. Rad. Levistici 0,2 g	1020	46,60	4,40	9,0278
Am Tage darauf	1025	58,25	4,10	7,0388
Ol. Rad. Levistici 0,4 g	1020	46,60	3,57	7,6805
Am Tage darauf	1023	53,59	3,10	5,7813
Ol. Rad. Angelicae s. terp. 0,2 g . .	1017	39,61	4,10	10,2879
Am Tage darauf	1025	58,25	4,01	6,8929
Ol. Rad. Angelicae s. terp. 0,2 g . .	1022	51,26	4,50	8,7810
Am Tage darauf	1027	62,91	3,55	5,6439
Ol. Bacc. Juniperi s. terp. 0,2 g . .	1025	58,25	4,19	7,1951
Am Tage darauf	1022	51,26	3,55	6,9371
Ol. Bacc. Juniperi s. terp. 0,4 g . .	1018	41,94	3,52	8,9394
Am Tage darauf	1023	53,59	3,02	6.5206
Ol. Bacc. Juniperi c. terp. 0,4 g . .	1019	44,27	4,94	11,1592
Am Tage darauf	1024	55,92	4,19	7,4938
Ol. Sem. Petroselini 0,2 g	1027	62,91	5,54	8,6728
Am Tage darauf	1022	51,26	3,55	6,9371
Ol. Sem. Petroselini 0,4 g	1023	53,59	3,81	7,1075
Am Tage darauf	1023	53,59	3,17	5,9229
Ol. Terebinth. gall. 0,4 g	1027	62,91	6,00	9,5376
Am Tage darauf	1024	55,92	3,81	6,8136
Terpinhydrat	1020	46,60	3,00	6,4429
Am Tage darauf	1023	53,59	2,67	4,9915
Decoct. Cort. Samb. 10 : 200 . . .	1018	50,40	1,74	4,1580
Am Tage darauf	1027	62,91	5,04	8,0260
Extr. Cort. Samb. aquos. aus 10 g Rinde	1019	44,27	2,54	5,7384
Am Tage darauf	1024	55,92	3,65	6,5367
Harz aus Cort. Samb. 0,5 g . . .	1025	58,25	4,82	8,2749
Am Tage darauf	1025	58,25	3,68	6,3229
Harz aus Flor. Samb. 0,5 g . . .	1025	58,25	4,31	7,3994
Coffeïn. natro-salicyl. 0,5 g	1021	48,93	5,31	10,8577
Am Tage darauf	1025	58,25	3,60	6,1804
Coffeïn. natro-salicyl. 0,5 g	1023	53,59	4,93	9,1977
Am Tage darauf	1025	58,25	3,87	6,6432
Diuretin 1,5 g	1026	60,58	4,45	7,3290
Am Tage darauf	1025	58,25	3,45	5.9229
Diuretin 0,5 g	1023	53,59	3,81	7,1097
Diuretin 3,0 g	1020	46,60	3,66	7,8895
Am Tage darauf	1025	58,25	3,40	5,8371
Sacchar. Lactis 3,0 g	1020	46,60	3,42	7,3586
Am Tage darauf	1025	58,25	3,69	6,3452
Acetylamidosalol 1,0 g	1023	53,59	4,20	7,8371
Chloralhydrat 0,25 g	1025	58,25	5,60	9,6130
Antipyrin 2,0 g	1027	62,91	6,52	10,3729
Magnesiumchlorid 10,0 g	1025	58,25	3,61	6,2105
Ol. Amygd. amar. 0,2 g	1026	60,58	4,76	7,0388
Am Tage darauf	1025	58,25	3,71	6,3693
Ol. Amyd. amar. 0,4 g	1025	58,25	4,63	7,9487
Am Tage darauf	1026	60,58	3,52	6,2570
Benzokoll. hydrochl. 1,0 g	1021	48,93	4,31	8,8243
Piperazin 0,1 g	1027	62,91	4,44	7,0388

Kessler, F. A. Hoffmann, Lauder Brunton (1876) etc. „Solch ein Standpunkt," sagt Theodor Geissler[1]), „kann uns gegenwärtig selbstverständlich nicht mehr befriedigen. Die Harnsecretion besteht, wie bekannt, nicht nur in der Ausscheidung des Wassers, sondern auch der Stoffwechselendproducte. Wir haben daher ein Recht von einem wahren Diureticum zu fordern, dass unter seinem Einflusse nicht nur die flüssigen, sondern auch die festen (normalen) Bestandtheile des Harnes in gesteigerter Menge ausgeschieden werden." In Uebereinstimmung hiermit sagt Manasseïn[2]): „Die Klinik kann nur solch ein Mittel für ein Diureticum halten, unter dessen Einfluss ein grösserer Bruchtheil des während 24 Stunden in den Körper gelangten Wassers und der sich dort umwandelnden Substanzen durch die Niere ausgeschieden wird, als ohne dasselbe." Auch Buschinsky[3]) versteht unter einem Diureticum „solch ein Mittel, welches nicht nur den Wassergehalt des Körpers, sondern auch den Gehalt an verschiedenen Stoffwechselproducten vermindert". Kotljar[4]) meint, der Begriff harntreibend sei ein Sammelbegriff und man müsse eine stickstofftreibende, wassertreibende und salztreibende Wirkung unterscheiden. Die beiden letzten Autoren reden nicht nur von den normalen Stoffwechselendproducten, sondern sie lassen die Frage offen, welche festen Stoffe von den Diureticis ausgeschwemmt werden sollen. Ich meine nun in der That, dass ein gutes Diureticum nicht nur Wasser, Harnstoff und unorganische Salze in vermehrter Menge zur Scheidung bringt, sondern dass es die stickstoffhaltigen Substanzen zum Theil schon, ehe sie bis zu Ende verbrannt worden sind, nach aussen schafft. Ich denke dabei namentlich an Harnsäure und an die sogen. normalen Stoffwechselptomatine, welche sich nach der Ansicht von Bouchard u. A. bei jedem Menschen stets bilden, aber für gewöhnlich zum grösseren Theil auch wieder zerstört werden, ehe sie im Harn ausgeschieden werden. Von dieser Ansicht ausgehend, muss man an ein gutes Diureticum die Anforderung stellen, dass es selbst beim Gesunden, natürlich aber noch viel mehr beim Kranken mit Stauungserscheinungen die Jodzahl erhöht, denn Harnsäure und Ptomatine besitzen die Fähigkeit der Jodaddition. Sehen wir uns darauf hin meine Jodzahlen an, so finden wir, dass in der That selbst beim gesunden Menschen eine solche Steigerung eintritt. Es soll von mir nicht bestritten werden, dass da, wo der Harn alkalisch wurde, die Steigerung der Jodzahl mit auf die Alkalescenz zu setzen ist; aber auch nach vorgenommener Neutralisation wurde sie nicht normal. Weiter weiss ich wohl, dass Diuretin und ätherische Oele Jod zu addiren vermögen; aber von den Oelen sind im Harn nur verschwindende Spuren und das Diuretin ist ja nicht das einzige Diureticum, welches die Jodzahl steigert; auch ist die Frage noch offen, wie viel davon im Harn wieder erscheint. Genug, ich behaupte, dass ein gutes Diureticum nicht nur Wasser treibt, nicht nur die absolute und relative

---

[1]) Wratsch 1886, Nr. 28, p. 519. Russisch.
[2]) Berliner klin. Wochenschr. 1891, p. 365.
[3]) Wratsch 1889, Nr. 7. Russisch.
[4]) Wratsch 1887, Nr. 46. Russisch.

Menge der festen Substanzen im Harn erhöht, sondern endlich auch noch unter diesen festen Substanzen die Menge der jodbindenden relativ steigert. Ich konnte, da meine Praxis meist Landpraxis ist, derartige Beobachtungen an Patienten nicht anstellen, aber Prof. Kobert hat bei einigen geeigneten Patienten mit Hydrops in Folge von Herzfehler, Lebererkrankungen etc., sowie bei frischen und alten Formen von Nephritis einige orientirende Versuche machen lassen und sowohl für Tartarus boraxatus, als für Juniperusöl und für Kalisalpeter Jodzahlen erhalten, welche zum Theil noch über meine höchsten Zahlen hinausgehen. Er hält diese Beobachtungen, da er sie nicht selbst hat machen können, nur für vorläufige, orientirende; aber er möchte nach dieser Richtung hin die Herrn Kliniker zu eingehenden Versuchen anregen. Dass einfache Polyurie die Jodzahl nicht zu steigern braucht, sehen wir am Diabetes mellitus und insipidus, wo die Jodzahl nicht erhöht, sondern herabgesetzt ist.

Eine ganz grosse Gruppe der harntreibenden Stoffe, die Diuretica cardiaco-vasomotoria, welche den Blutdruck steigern, habe ich bei vorliegenden Erörterungen ganz ausserhalb der Erwähnung gelassen, weil sie durch die Blutdrucksteigerung noch einen neuen Faktor einführen, dessen Einfluss auf die Zusammensetzung des Harns schwer zu untersuchen ist. Nur so viel möchte ich hier erwähnen, dass in diese Gruppe nicht etwa nur digitalinartig wirkende Stoffe zu setzen sind, sondern dass z. B. nach Pawinski[1]) auch das Coffeïn und nach Alexejewsky[2]) auch das Kalium nitricum wesentliche Glieder dieser Gruppe sind.

Kehren wir zum Ausgangspunkt dieser Arbeit zurück, so sehen wir, dass die von der Volksmedicin vor Jahrhunderten und Jahrtausenden herausgefundenen Diuretica in der That zum Theil recht wirksame Substanzen enthalten, so dass wir uns derselben selbst heute noch mit Vortheil bedienen können. Insofern bildet meine Arbeit einen Beitrag zur Kenntniss der Volksmedicin. Wer sich für letztere eingehender interessirt, den verweise ich auf die „historischen Studien des pharmakologischen Institutes zu Dorpat“, welche in ihrem eben im Druck befindlichen vierten Bändchen wiederum sich mit diesem Gegenstande beschäftigen.

---

[1]) Zeitschr. für klin. Med. Bd. 23, Heft 5—6; Münchn. med. Wochenschr. 1893, Nr. 49.

[2]) Inaug.-Dissertation. Petersburg 1890. Russisch.

III.

Weitere Studien über Argyrie.

Von

Dr. **Mark Gerschun** aus Brest-Litowsk,

I. Assistenten des Institutes.

Mit 3 farbigen Tafeln.

I. Literarischer Theil.

Was die Literatur der Argyriefrage anbetrifft, so verweise ich auf die im vorigen Bändchen der Arbeiten unseres Institutes abgedruckte Untersuchung von A. Samojloff (1), in der diese erst kürzlich ausführlich besprochen wurde, so dass ich hier nur die experimentellen Arbeiten berühren werde, soweit sie zum Verständniss meiner eigenen Untersuchungen nöthig sind. — Dass die menschliche Argyrie noch immer nicht eine seltene Erscheinung ist, beweist der Umstand, dass neuerdings in kurzer Zeit wieder zwei Fälle publicirt sind.

Kast (17) demonstrirte in der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Cultur in Breslau einen Patienten mit hochgradiger Argyrie. Derselbe hat vor 8 Jahren Lues acquirirt; vor 6 Jahren wurden ihm wegen Plaques im Munde und Rachen von einem Arzte Pinselungen mit Argentum nitricum-Lösung (angeblich 1 %) empfohlen, die er circa ein halbes Jahr lang täglich fortsetzte. Nach einem halben Jahre begann die dunkle Färbung im Gesicht, worauf dann die Argentum-Behandlung ausgesetzt wurde. Die Verfärbung nahm aber trotzdem zu und soll vor etwa 1 Jahre ihren Höhepunkt erreicht haben. Patient zeigt am ganzen Körper eine graue Hautfarbe; an den gewöhnlich dem Licht ausgesetzten Stellen (Gesicht, Hals, Hände) ist dieselbe besonders dunkel. Auch die sichtbaren Schleimhäute zeigen eine bläulichgraue Verfärbung, am stärksten die Mundschleimhaut.

H. D. Olshausen (18) beschreibt einen Fall von Argyrie nach äusserlicher Behandlung mit Höllensteinlösung. Eine 43 Jahre alte Patientin zog sich am 5. Juli 1892 ausgedehnte Verbrennungen ersten und zweiten Grades an beiden Armen, in der linken Achselhöhle, am Hals und Rücken, an Nase und Lippen zu und suchte am 7. Juli die Charité auf, wo die Brandwunden an den Armen und auf dem Rücken

vom 8. August ab mit (1 ‰) Höllensteinlösung behandelt wurden. Am 13. October wurde die Höllensteinlösung gänzlich fortgelassen, da die Diagnose auf complicirende Argyrie gestellt wurde. Es zeigten sich auf der Schleimhaut der Wangen und auf der Gingiva — besonders an den sich berührenden Stellen beider — blauschwärzlich verfärbte Stellen; die Umschlagsstelle der Wangenschleimhaut zur Gingiva war in ihrer ganzen Circumferenz frei; dagegen wies auch die Unterlippe eine blauschwärzliche, nach aussen hin sich gezackt vorschiebende Zone auf; in einzelnen Lacunen der Tonsillen blauschwärzliche Einsprenkelungen. Die Oberfläche der Zunge war frei; doch fanden sich auf der Unterfläche der Zunge zu beiden Seiten des Frenulum argyrotische Verfärbungen. Nachdem sich noch schwere Durchfälle und Convulsionen eingestellt hatten, ging Patientin unter zunehmender blauschwärzlicher Verfärbung der Mund- und Lippenschleimhaut am 20. October zu Grunde. Die Obduction bestätigte die Farbe, Art und Anordnung der intra vitam in der Mundhöhle und auf den Tonsillen constatirten Verfärbungen; ferner fanden sich blauschwärzliche Flecke im Douglas'schen Raum und auf der hinteren Pharynxwand; das ganze Colon, besonders das Colon transversum war dunkel verfärbt (Colitis ulcerosa chronica pigmentosa). Argyrotische Verfärbungen auf der Haut des Körpers und an den Nägeln fanden sich nicht vor. Bei der chemischen Untersuchung auf Silber, die an zwei Stücken des Colon vorgenommen wurde, konnten Silberreactionen zur Darstellung gebracht werden.

Die ersten Versuche über die Wirkung des Silbers auf den thierischen Organismus stammen von Orfila (2); ihm ist es aber nicht gelungen irgend welche positive Schlüsse betreffs der Wirkung zu ziehen. Seine sämmtlichen Versuche (sieben an Zahl) wurden von ihm an Hunden angestellt, denen er salpetersaures Silber entweder in den Magen oder direct ins Blut beibrachte und zwar durch Einspritzung verschiedener Dosen in die Jugularvene, ohne die natürlich eine Thrombose der Gefässe bedingende coagulirende Wirkung des Silbers auf das Blut hierbei zu berücksichtigen. Deswegen starben seine Thiere in Folge Erstickung, und bei der Obduction der gestorbenen Thiere wurden in den Lungen verhärtete, nicht knisternde, luftleere Stellen und in den Arterien dunkle Färbung des Blutes vorgefunden. Interessanter ist die chemische Seite der Arbeit. Nachdem er mittelst der Oesophagotomie und Unterbindung des Oesophagus verschiedene Quantitäten salpetersauren Silbers in den Magen eines Hundes eingeführt hatte, fand er dasselbe jedesmal nach einigen Stunden in der Leber und in der Milz abgelagert vor. Einem Hunde, bei welchem die Speiseröhre und der Penis unterbunden wurden, hat er 5,6 g salpetersaures Silber eingeführt; nach 20 Stunden trat der Tod ein; die Analyse des Urins wies in demselben die Anwesenheit des Silbers nach. Bei Fütterung des Hundes mit diesem Mittel in sehr kleinen Dosen konnte er nie im Harn Silber nachweisen, obwohl der Versuch einige Monate dauerte und man stets in der Leber und der Milz Silber auffinden konnte.

Im Jahre 1845 erschien die Arbeit des soeben verstorbenen L. Krahmer (3). Er versuchte bei Thieren künstliche Argyrie hervorzurufen; aber die Kaninchen starben nach sehr kurzer Zeit.

Im Jahre 1864 wurden von Charcot und Ball (4) Beobachtungen

über die Wirkung des Silbers angestellt. Zu ihren Versuchen wandten sie zuerst eine Auflösung eines Silberalbuminats und späterhin phosphorsaures Silbernatrondoppelsalz an. Sie beobachteten Erstickungserscheinungen, Paralyse des hinteren Theiles des Rumpfes, besonders der hinteren Extremitäten. Sie glauben daher, dass der Tod bei einer Silbervergiftung nicht ausschliesslich als eine Folge der durch die Ausscheidung von Schleim in die Lungen verursachten Erstickung, sondern auch noch der besonderen toxischen Wirkung des Mittels auf das Nervensystem betrachtet werden müsse; sie glauben ferner, dass auch die Ausscheidung des Schleimes aus den Lungen ebenfalls nur nervöser Abkunft sei, da die chemische Analyse der Secrete das Vorhandensein des Silbers in denselben nicht nachweisen konnte.

Nach ihnen hat Bogoslowsky (5) die chronische Silbervergiftung experimentell studiert. Statt des salpetersauren Silbers gebrauchte er zu seinen Versuchen ein weniger ätzendes Silbersalz — das unterschwefligsaure Silberoxydnatron. Von diesem Salze injicirte er täglich 0,01—0,1 g unter die Haut, resp. 0,01—0,5 g in den Magen von Kaninchen, worauf der Tod nach 2,12—3,01 g binnen 40—46 Tagen eintrat. Von Silberpeptonat und -Albuminat verursachten durchschnittlich 4,0 g (0,05—0,5 g pro die) den Tod in 43 Tagen, während von salpetersaurem Silber bei täglichen Dosen von 0,05—0,5 g zum tödtlichen Ausgang 6,28 g nöthig waren. Bei der Obduction der Thiere fanden sich an der Schleimhaut der Respirations- und Verdauungsorgane, sowohl bei innerlicher als bei subcutaner Silberapplication Katarrh, in der Leber und den Nieren fettige, im Herzen und in den übrigen quergestreiften Muskeln körnige Degeneration, allgemeine Atrophie des Fettgewebes, allgemeine Blutstauung, als deren Folge zuweilen hydropische Ergüsse in den serösen Höhlen der Brustfelle und des Herzbeutels austraten. Die venöse Stase entstand nach Verfassers Meinung in Folge der Veränderungen des Herzens, der Katarrh und die Verfettung in Folge der Veränderung des Blutes. Nach Einwirkung der angewandten Silbersalze werden nämlich die Blutkörperchen blasser, eckig oder länglich, und in ihnen treten Körnchen auf, während der Blutfarbstoff die Zellen verlässt, im Plasma sich in Hämatin und später in einen gelben Farbstoff umwandelt. Der Blutzerstörung schreibt unser Autor auch die Kachexie und den endlichen letalen Ausgang der Vergiftung zu. Krysiński (6), der vor etwa 7 Jahren in unserem Institute eine Dissertation über Argyrie anfertigte, ist es nicht gelungen an seinen Versuchsthieren, welche erhebliche Dosen nicht ätzender Silbersalze erhalten haben, ja selbst nicht an mit Silberdoppelsalz versetztem frischem Blute, ausser einem im letzten Falle sehr deutlichen Erblassen der rothen Blutkörperchen irgend welche andere Veränderungen im Blute und in den Muskeln zu constatiren. Die Blutzersetzung scheint also keine sehr hochgradige zu sein, oder nur bei Anwendung ätzender Salze vorzukommen.

Im Jahre 1871 erschien die Arbeit von A. Mourier (11), der unter Rabuteau arbeitete. Seine Versuche beziehen sich, abgesehen von einer Ratte, ausschliesslich auf Hunde, welchen die wässrige Lösung der unterschwefligsauren Silberverbindung meist in die Vene einer Hinterpfote injicirt wurde. Auf Grundlage seiner Versuche erklärt Mourier die giftige Wirkung der Silbersalze aus der durch

Hypersecretion von schaumigem Bronchialsecret eintretenden Asphyxie; jene (die Hypersecretion) sei aber keineswegs das Resultat einer reflectorischen oder irgend einer anderen Nervenwirkung, sondern müsste einer Veränderung des Blutes zugeschrieben werden, die von ihm wirklich nachgewiesen sei. Dosen, die schnell tödten, sollen dagegen nur dadurch wirken, dass sie das Herz stillstehen machen. Endlich sagt Verfasser, dass in den Blutstrom aufgenommene Silbersalze auch eine Wirkung auf das Nervensystem ausübten. Eine solche Wirkung könnte möglicherweise nach der längere oder kürzere Zeit fortgesetzten Einführung von Silbersalzen in den Magen zur Beobachtung kommen, dürfte dann aber nicht dem Silbersalz selbst zugeschrieben, sondern müsste von der Ablagerung metallischen Silbers in verschiedenen Organen und auch im Nervensystem abgeleitet werden.

In der letzten Zeit gelang es Huet (7), Ratten mit salpetersaurem Silber längere Zeit zu füttern. Er stellte seine Untersuchungen über die Argyrie an 4 Ratten an, welchen er mit Zucker gemischtes Arg. nitricum mit als Nahrung dienender Brodkrume annäherungsweise in Dosen von 1—2 mg pro die und später, als die Thiere sich mehr an das Salz gewöhnt hatten, in Dosen von 5—6 mg beibrachte. Die Thiere vertrugen das Salz sehr gut und zeigten keine Veränderungen in ihrem Befinden. Das erste starb zufällig nach 4 Monaten; das zweite nach 6 Monaten an einer Bronchopneumonie, die jedoch nicht mit der Aufnahme des Silbersalzes zusammenzuhängen schien*); das dritte Thier wurde nach 1 Jahre getödtet und das vierte starb nach 14 Monaten an Convulsionen, allem Anschein nach ebenfalls unabhängig von der Einführung des Silbersalzes. Die Organe der Thiere wurden in Alkohol conservirt. Als Reagentien zum Nachweise des Silbers wandte Verfasser vorzugsweise das Cyankalium sowie Essigsäure, Salz-, Schwefel- und Salpetersäure an. Als Gegenprobe wurden verschiedene Präparate der Einwirkung der kaustischen Alkalien und des Wasserstoffsuperoxyds ausgesetzt, welche bei den Substanzen bekanntlich das schwarze silberfreie Pigment zerstören.

Die vergleichende Untersuchung der 4 Ratten ergab in Bezug auf die Silberablagerung folgende Resultate.

1. Im Blute konnte Verfasser keine Spuren von Silber auffinden.

2. Haut. Uebereinstimmend mit den Beobachtungen von Ball und Charcot (4) und entgegen den Beobachtungen an Menschen, konnte Verfasser an keinem Theile des Felles, weder wo es mit Haaren bedeckt, noch wo es entblösst von solchen ist, eine Farbenveränderung wahrnehmen, ebensowenig in den Talgdrüsen, Schweissdrüsen und Haarbälgen, noch auch an der Wangenschleimhaut und am Zahnfleischrande.

3. Bauchfell und Darm. Bei Eröffnung der Bauchhöhle der drei Ratten, die das Silbernitrat am längsten genommen, fand sich übereinstimmend eine schiefergraue, fast schwarze Färbung des Duodenalmesenterium in seiner ganzen Ausdehnung, sowie des Mesenteriumblattes der Milz, ferner des Pylorus, wo die Färbung in scharfer Abgrenzung begann und des ganzen Duodenum, an dessen Ende nach dem Jejunum hin sie plötzlich ohne Uebergang aufhörte; der übrige Theil des Mesenterium und des Darmes hatte das gewöhnliche weisse Aussehen. Die

*) Meiner Meinung nach entstand wahrscheinlich die Bronchopneumonie in diesem Falle in Folge der Silberaufnahme, da eben diese Erscheinung auch von anderen Beobachtern, die zu ihren Versuchen ein ätzendes Silbersalz gebraucht hatten (Rózsahegzi, Tschish), gefunden wurde.

gefärbten Partien zeigten keinerlei Structurveränderungen. Die mikroskopische und chemische Untersuchung ergab als Ursache der schwarzen Färbung kleine, ovale oder abgerundete Silberkörnchen bis 1 mm Durchmesser vorzugsweise im Fettgewebe des Mesenterium und in der Nachbarschaft der Gefässe. Bei schwacher Vergrösserung sah sie Verfasser in den Zwischenräumen zwischen den einzelnen Fettzellen, zum Theile kleine eitrige Häufchen bildend, bei starker Vergrösserung dagegen reihenweise längs den Capillaren und grössern Gefässen angeordnet, besonders an dem Punkte, wo die Capillaren anastomosiren und um die Fettzellen ein Netz mit polygonalen Maschen bilden. In den fettarmen und von den grossen Gefässen entfernten Partien des Mesenterium fand Verf. die Silberkörnchen auch längs der Capillaren liegend, als ob sie aus denselben durch eine Art Ausschwitzung hervorgegangen wären. Sie liegen im Gewebe, besonders in den Zwischenräumen zwischen den Bindegewebsfasern frei als fremde Körper. Die Färbung des Duodenum, welche auf der Schleimhautfläche stärker war als auf der Aussenseite, fand Verfasser hervorgerufen durch beträchtliche Anhäufung von reducirten Silberkörnchen in den Darmzotten, während das Schleimhautepithel ganz normal war. Am zahlreichsten traten die Körnchen in der Spitze der Zotten auf, wurden spärlicher nach deren Basis und fanden sich nur noch spurweise im Zellgewebe unter der Schleimhaut vor.

4. Lymphdrüsen. Die Lymphdrüsen in der Gegend der gefärbten Partien des Mesenterium und um den Leberhilus und die Vena portae waren voluminöser und enthielten reichlich Silberkörnchen. Bei den Thieren, die das Silbersalz längere Zeit genommen hatten, war diese Körnchenanhäufung so massenhaft, dass die betreffenden Drüsen total schwarz erschienen. Unter dem Mikroskop war auch keine Vertheilung der Körnchen nach der Textur des Organes zu verfolgen, nur erschienen unter der Kapsel und gegen das Centrum in der Nähe des Hilus schwärzere Anhäufungen. Bei der Ratte, die nur 4 Monate das Silbernitrat genommen hatte, fanden sich die Silberkörnchen nur in den Zwischenräumen zwischen den Drüsenfollikeln und waren anscheinend in den zelligen Elementen enthalten, welche die freien Zwischenräume zwischen den einzelnen Follikeln einnehmen. Hingegen war die eigentliche Drüsensubstanz frei von gefärbten Granulationen.

5. Milz. Hier fand Verfasser nur in der braunen Milzpulpa Silberkörnchen und zwar theils längs der ganz feinen Fasern der Pulpa, theils und hier in grösseren Mengen in den zelligen Elementen, da er bisweilen sogar einen Kern inmitten der Silberkörnchen von diesen eingeschlossen unterscheiden konnte.

6. Leber. Einige Leberlappen — die Ratte hat deren 6 — zeigten sich schon beim blossen Anblick dunkler, sehr schwach gefärbt und voluminöser; die Silberablagerungen bildeten baumartige Verästelungen um die Leberacini. Verfasser fand das Silber in ziemlich feinen Körnchen längs des ganzen Capillarnetzes der Leber am stärksten angehäuft an den Bifurcationsstellen der Gefässe, in ganz geringen Mengen auch in den Gefässwandungen und in dem die Gefässe begleitenden Bindegewebe. Die Imprägnation war nicht überall gleich, aber unzweifelhaft, besonders wenn Verfasser die Präparate mit absolutem Alkohol, Terpentinöl und Dammarharz oder Canadabalsam behandelte.

7. Nieren. Dieselben waren beim äusseren Anblick nach Volumen, Consistenz, Färbung normal. Beim Durchschnitt erblickte Verfasser schiefergraue Punkte in Linien gereiht, welche von der Peripherie nach dem Centrum verliefen. Die mikroskopische Untersuchung ergab keine Silberkörnchenablagerung, sondern nur eine diffuse dunkelgelbe Silberfärbung der Capillaren der Malpighi'schen Körperchen. Die Umhüllungen der Glomeruli, die zu- und abführenden Gefässe, sowie die Harnkanälchen in der Cortical- und Medullarsubstanz waren frei von jeder Färbung. Ausserdem fand Verfasser am freien Ende der Papillen eine braungelbe Färbung in Linien, parallel mit den Harnkanälchen, hervorgerufen durch diffuse Imprägnation und kleine kaum messbare Körnchen von Silber längs der Harnkanälchen. Am deutlichsten war der Befund im Centrum der Papillen; hier war auf dem Querdurchschnitte um jedes Harnkanälchen ein mehr oder minder deutlicher schwarzer Ring, von welchem Granulationszüge ausgingen, die sich im interstiellen Bindegewebe verloren.

8. Organe ohne Silberablagerung. Ausser im Blute und in der Haut konnte Verfasser in verschiedenen anderen Körpertheilen, in welchen viele andere Beobachter Silber gefunden haben, trotz sorgfältiger Untersuchung nichts davon entdecken. So fanden sich Silberspuren weder im Pankreas, noch in den Meningen, dem Plexus chorioideus, noch in anderen Punkten des Gehirns. Vergeblich suchte

endlich Verfasser Silber auch im Knorpel- und Knochengewebe. Er glaubt den Grund für diesen negativen Ausfall wohl vorzugsweise darin suchen zu müssen, dass jene Forscher bei ihren Versuchen sich der Injectionen in die Venen oder in das Unterhautzellgewebe bedienten. Ebensowenig konnte Verfasser in der Nierenkapsel irgend eine Spur von Silber entdecken.

Im Jahre 1873 machte Rouget ([12]) sehr zahlreiche Versuche an Fröschen, Kaninchen, Katzen und Hunden, denen er Lösungen der unterschwefligsauren Silberverbindungen mittelst Einspritzung in das subcutane Bindegewebe einführte. Er schliesst aus seinen Versuchen, dass die ins Blut des Organismus aufgenommenen Silbersalze in erster Reihe die willkürlichen Bewegungen afficiren: es entstehen Muskelschwäche oder Paralyse, Krämpfe, Contracturen. Reflexvermögen und Sensibilität sind vorhanden. Da sich die Erregbarkeit der Muskeln und Nerven erhalten zeigt, so müssen die Störungen der willkürlichen Bewegungen auf die nervösen Centren derselben bezogen werden. An zweiter Stelle treten Störungen der Respiration auf, wobei nur bei Hunden und Katzen, nicht bei anderen Thieren, eine Hypersecretion in den Bronchien Platz greife. Die Respirationsstörungen müssten von einer directen, toxischen Wirkung auf das Respirationscentrum der Medulla oblongata, die Erscheinungen von Hypersecretion und Congestion in den Lungen von einer lähmenden Wirkung des Giftes auf die Ursprungsstellen der vasomotorischen Lungennerven hergeleitet werden. Für die Annahme, dass Silber die Muskelsubstanz des Herzens vergifte, kann unser Autor in seinen Beobachtungen keine Stützpunkte auffinden; das Herz sei im Gegentheil das letzte Organ, welches sich noch thätig zeigt, nachdem das Gift bereits alle anderen Functionen zerstört hat. Ebensowenig spielt das Blut eine andere Rolle als die eines indifferenten Trägers des Giftes und erscheint weder in seiner Zusammensetzung noch in seinen Eigenschaften verändert.

Antonio Curci ([13]), der zahlreiche Versuche fast ausschliesslich an Fröschen und nur wenige an Kröten, Eidechsen und Kaninchen mit subcutaner Application angestellt hat, wandte das Silber ebenfalls in Form des Hyposulfits an, welches er durch Auflösung von Silberchlorid in einer wässrigen Lösung von unterschwefligsaurem Natrium herstellte. Er schliesst aus seinen Beobachtungen, dass Silber den Tod hervorrufe, indem es zuerst die Respiration (durch Lähmung des „sensiblen“ Athmungscentrums) und dann die Circulation (dadurch, dass es das Herz in Diastole zum Stillstand bringt) aufhebt. Die Annahme von Orfila ([2]), Krahmer ([3]) u. A., dass der Tod durch Asphyxie in Folge einer enormen Secretion von Bronchialschleim eintrete, widerspräche dem thatsächlichem Hergange; er fand nämlich bei seinen Thieren nur geringes, zuweilen kaum nachzuweisendes Lungenödem. Irgend eine Blutveränderung hat er nie gesehen. So könnte, meinte er, eine Functionsstörung der vasomotorischen Nerven der Lungen mit der Entstehung des Lungenödems zusammenhängen; darüber von ihm angestellte Versuche blieben aber ohne Resultat.

Jacobi ([15]) bestreitet den Uebergang des Silbers in den Harn nach Einführung verschiedener Silbersalze (Höllenstein, Chlorsilber, Chlorsilber in unterschwefligsaurem Natrium gelöst), sowohl in toxischen Dosen bei Thieren, als in medicinalen Gaben bei Menschen und glaubt, dass die bei Einführung von Höllensteinpillen mit organischem Vehikel

bedingte Argyrie nicht dem reducirten Silber, sondern dem (bei Anwendung von Extr. Liquiritiae sich bildenden) Chlorsilber zuzuschreiben sei, da auch bei mehrmonatlicher Fütterung mit fein vertheiltem Silber eine Aufnahme des letzteren nicht stattfindet. Verfasser hält die Argyrie für eine Silbermetastase, wobei die Reduction der Silberverbindungen jedoch erst stattfinde, nachdem die Silberlösung die Epithelialschicht im Tractus als solche durchdrungen hat. Er stützt sich dabei auf die Thatsache, dass bei Aufnahme grösserer Mengen gelöster Silbersalze in die Gewebe sich Vergiftungserscheinungen entwickeln, die niemals nach Ingestion in den Magen resultiren, und dass die locale Argyrose, die am ausgeprägtesten durch das Doppelsalz erzeugt wird, niemals im Epithel, sondern in der Schleimhaut ihren Sitz hat. Locale Verfärbung beobachtete Verfasser auch in dem untersten Theile des Oesophagus, während er allgemeine Argyrie bei seinen Versuchsthieren (Kaninchen) nicht erzielen konnte. Dass ein kleiner Theil der eingeführten Silbersalze sich der Reduction entzieht, geht aus dem wiederholt geschehenen Nachweise in der Leber und spurweise in den Nieren hervor. Verfasser betont, dass unterschwefligsaure Doppelsalze sich auch therapeutisch intern oder subcutan verwenden lassen.

Subcutane Anwendung der Silbersalze hat auch Eulenburg (16) auf dem ersten Congress für innere Medicin empfohlen.

Im Jahre 1878 erschien die Arbeit von A. v. Rózsahegzi (8). Er stellte seine Versuche an Kaninchen mit chemisch reinem Silbernitrat (Argentum nitricum bicrystallisatum) an, welches er, zur Vermeidung der ätzenden Localwirkung, in möglichst verdünnten Lösungen — mit Ausnahme einiger subcutanen Injectionen — in den Magen brachte. Seine Resultate sind folgende: der Ausgang der Vergiftung ist von der relativen Grösse der Tagesgabe abhängig; ältere und männliche Thiere vertragen relativ grössere Gaben als jüngere und weibliche; die Gesammttagesgaben und die absolute, wie auch die relative Grösse der einverleibten Gesammtgabe, ebenso der Concentrationsgrad der Lösung bis annähernd 5 % sind, sobald die Einverleibung vom Magen aus geschieht, ohne Einfluss; subcutan werden nur diluirte Lösungen vertragen; der relative Gewichtsverlust ist der einverleibten Gesammtmenge des Silbernitrats direct proportional; die Schleimhaut des Kehlkopfs und der Trachea wurde in der Regel hyperämisch, zuweilen purpurroth befunden; in den Lungen bestand immer hochgradige Hyperämie und Oedem, in manchen Fällen fanden sich auch hepatisirte Knoten. Die Veränderungen der Leber bestanden in trüber Schwellung, darauf folgendem fettigen Zerfall und Resorption der Leberzellen mit consecutiver Hypertrophie des interlobulären Bindegewebes; in der Gallenblase befand sich immer reine, grüne Galle in grösserer Menge; die Veränderungen der Niere nahmen ihren Anfang mit trüber Schwellung der Epithelien, welche später entweder in Verfettung oder in acute Entzündung überging, an der auch das interstitielle Bindegewebe theilnahm.

Nach ihm hat der jetzt als Professor in Dorpat befindliche W. v. Tschish (9) weitere Untersuchungen über die Wirkung des salpetersauren Silbers angestellt. Er hat an 6 Hunden experimentirt, denen er Argentum nitricum in wässriger 1 %iger Lösung per os gegeben hat. Fast jede Gabe hatte Erbrechen im Gefolge, so dass die

angeführten Zahlen nur relative Bedeutung besitzen, was die Beurtheilung der Quantitäten von Silbernitrat anlangt, welche die Thiere thatsächlich aufgenommen hatten. Die Hunde magerten rasch ab, verloren den Appetit, verfielen in Marasmus, lagen unbeweglich in ihrem Behältniss und starben stark abgemagert in diesem Zustande. Die Section ergab Hyperämie der Dura cerebralis; die Gefässe der letzteren waren erweitert und sahen wie ein röthliches Netz aus, welches stellenweise durch Inseln von unregelmässiger Form und intensiverer Färbung unterbrochen war. Die Pia hatte das gleiche Aussehen. Das Gewebe des Gehirns war hyperämisch, schlaff. Der Wirbelkanal enthielt eine beträchtliche Menge einer wässrigen röthlichen Flüssigkeit. Der Dura selbst lagen viele Extravasate auf, insbesondere der Vorderfläche der Anschwellungen entlang. Die Venen der vorderen und hinteren Rückenmarksfissur waren in ihrer ganzen Länge beträchtlich gespannt und schimmerten in Gestalt bläulicher Stränge durch. Die Erscheinungen der Hyperämie waren nicht minder scharf auch in der Pia ausgeprägt. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Rückenmarks fanden sich Vacuolisation der Ganglienzellen und Veränderungen der grauen Substanz. In den Bronchien eine ungeheuere Menge schaumigen Schleims, in den Lungen die Erscheinungen der Hyperämie; die Leber thonfarben, von teigartiger Consistenz, ebenso die Milz. In den Nieren, an der Grenze der corticalen und der medullaren Schichten, war eine schwach ausgedehnte Zone mit röthlichem Farbentone zu sehen. Im Magen eine ungeheuere Menge eines weissen schaumigen Schleimes, Erosionen, Ulcerationen und grauschiefrige Verfärbung; im Darm dieselben Erscheinungen nur in geringerem Grade.

Krysiński (6) hat Ratten durch zwei eben tödtliche subcutane Injectionen von Argentum nitricum binnen 2 Tagen umgebracht. Mikroskopisch liess sich zunächst keine Spur einer Körnchenablagerung in den Organen nachweisen. Wurden jedoch die Schnitte mit Salzsäure angesäuert und der Einwirkung von Schwefelwasserstoff ausgesetzt, so traten namentlich im Knochenmarke und in der Leber hie und da zerstreute schwarze Körnchen auf, die ebenso in den Pfortaderästen, wie in den Capillaren lagen. Da dieselben nach Zusatz von Cyankaliumlösung verschwanden, müssen sie als aus einer Silberverbindung bestehend angesprochen werden.

Nach den überaus mühsamen von Gaethgens (14) mit Silbernatriumhyposulfit an Kaninchen und Katzen angestellten Versuchen bewirkt das ins Blut aufgenommene Silber Veränderungen der Athmung und des Kreislaufes, von denen die ersteren auch an Thieren, bei denen die acute Silbervergiftung keine Ansammlung von Flüssigkeiten in den Luftwegen bedingt, sich durch Abschwächung der Inspiration und Steigerung der exspiratorischen Vorgänge zu erkennen geben. Das Silber wirkt zunächst (auch in kleineren Mengen) auf die nervösen Centren der Athmung, und unter Umständen erlischt letztere, ohne den respiratorischen Muskelapparat in eclatanter Weise in Mitleidenschaft zu ziehen. Nach grösseren Dosen werden aber nicht allein jene Centren gelähmt, sondern es tritt auch die Wirkung des Silbers auf den Muskelapparat darin zu Tage, dass die Inspiratoren, namentlich das Zwerchfell, ihrer Fähigkeit, sich zu contrahiren, völlig beraubt werden. Nach dem Zwerchfell werden auch andere Inspirationsmuskeln (Scaleni,

Intercost. ext.), in zweiter Reihe die Muskeln der Hüfte und der unteren Extremitäten afficirt; erst später folgen die oberflächlich gelegenen Halsmuskeln, die oberflächlichen Brustmuskeln, die Muskeln der vorderen Extremitäten und die Bauchmuskeln. Eine directe Wirkung des Silbers auf den Kreislauf ergiebt sich daraus, dass die unmittelbar nach dem Athemstillstande oder früher eingeleitete künstliche Athmung den baldigen Stillstand des Herzens nicht abwendet. Wie auf die Athmung, wirkt Silber auf den Kreislauf nach Art der Erstickung, aber unabhängig von dieser, indem es Steigerung des Blutdruckes mit nachfolgender, meist vorübergehender oder anhaltender Depression, welche beide auf Erregung resp. Lähmung des vasomotorischen Centrums zu beruhen scheinen, und Abnahme der Pulsfrequenz und Höherwerden der verlangsamten Pulse, welche von centraler Vagusreizung abhängt, hervorruft.

Nach ihm hat A. Samojloff (1) die pharmakologische Wirkung des Silbers auf den thierischen Organismus studirt. Da meine Arbeit eine Fortsetzung der seinigen darstellt, so muss ich im Interesse derjenigen Leser, welche jene nicht gelesen haben, auf den Inhalt soweit eingehen, als es zum Verständniss meiner Arbeit wünschenswerth ist.

Zu seinen Versuchen gebrauchte S. auf Prof. Kobert's Vorschlag ein glycyrrhizinsaures Silberdoppelsalz, welches auf folgende Weise vorbereitet wurde: Das gereinigte Ammonsalz der Glycyrrhizinsäure wurde in Wasser aufgelöst und mit Schwefelsäure versetzt, wodurch sich die in Schwefelsäure unlösliche freie Glycyrrhizinsäure abspaltete und in der Kälte als voluminöser Niederschlag zum Boden sank. Der Niederschlag wurde filtrirt, der Filtrirrückstand genügend mit Wasser ausgewaschen und dann in möglichst wenig Natronlauge aufgelöst; es kommt nämlich darauf an, dass man nicht neutrales, sondern saures glycyrrhizinsaures Natron bekommt, da lediglich dieses bei der späteren Bereitung des Silberdoppelsalzes in Frage kam. In diesem sauren glycyrrhizinsauren Natron wurde nun frisch gefälltes Silberoxyd unter leichtem Erwärmen gelöst; dabei entstand glycyrrhizinsaures Silberoxydnatron, dessen Lösung eine tief schwarzbraune Flüssigkeit von ziemlich dicklicher Consistenz darstellt. Die Lösung dieses Doppelsalzes reagirt schwach alkalisch; durch Zufügen von Schwefelammon entsteht ein reichlicher schwarzer Niederschlag. Gesättigte Kochsalzlösung bewirkt eine kaum wahrnehmbare Opalescenz, physiologisches Kochsalz dagegen keine Veränderungen. Eine schädliche Einwirkung dieses Doppelsalzes (Argentum glycyrrhizinicum cum Natro glycyrrhizinico) auf Blut ist nicht zu constatiren. Grobe Veränderungen des Blutes werden durch Einwirkung dieses Präparates nicht zu Stande gebracht: es entsteht weder eine Gerinnung des Blutserums, noch irgend welche Farbenveränderung in Hämoglobinlösungen ins Braune hin; auch das von Krysiński (6) beschriebene Blasswerden der Blutkörperchen findet nicht statt. Der Gehalt des Präparates an Silber wurde gewichtsanalytisch bestimmt nach vorheriger Reduction zu metallischem Silber. Prof. Kobert hatte dieses Präparat in der Hoffnung gewählt, dass es weniger giftig sein wird, als das bis jetzt gebrauchte Argentum subsulfurosum. Und wirklich ergaben vergleichende Versuche mit intravenösen Vergiftungen an Katzen in der That verschiedene tödtliche Dosen für das Silber: während für Argentum subsulfurosum 16 mg Ag pro Kilo Körpergewicht tödtlich wirkten, müssten vom glycyrrhizinsauren Doppelsalz 28 mg genommen werden. Auch an Fröschen war der Unterschied in der Wirkung beider Silberverbindungen bei subcutaner Application sehr deutlich: 1 ccm einer Lösung des unterschwefligsauren Silbers (enthaltend 10 mg Ag) tödtete Frösche binnen 12 Stunden, während nach einer Einspritzung von 1 ccm einer Auflösung von Argentum glycyrrhizinicum, enthaltend 13 mg Ag, Frösche noch 4—5 Tage lebten. S. hat seine Versuche an Fröschen und Warmblütern ausgeführt.

Bei Fröschen hat S. nachgewiesen, dass diese Thiere das ihnen in Form von Argentum glycyrrhizinicum cum Natro glycyrrhizinico subcutan injicirte Silber in das Darmlumen hinein durch einen Secretionsact ab- und dann durch den Anus wieder nach aussen ausscheiden. Durch den Harn wird das Silber nicht

ausgeschieden, während das glycyrrhizinsaure Natrium nach subcutaner Injection immer im Froschharn erscheint, wie es W. Bülow([19]) nachgewiesen hat. In der Magendarmwandasche konnte er jedoch kein Silber finden. Dementsprechend zeigten die weiteren Versuche, dass der weiter unten gelegene Abschnitt des Darmes und seine Anhangsdrüsen, namentlich die Leber, an der Silberausscheidung gar keinen Antheil haben. Die subcutan injicirte Lösung von Argentum glycyrrhizinicum wird beim Frosch als solche durch die die Zunge überziehende Schleimhaut der Mundhöhle ausgeschieden; hier wird das Ausgeschiedene verschluckt, passirt den Magendarmcanal und tritt unresorbirt durch den Anus nach aussen. Bei der mikroskopischen Untersuchung der durch Anstechen der Froschzungenschleimhaut gewonnenen Flüssigkeit konnte man leicht constatiren, dass die dunkel gefärbten Leukocyten eine Menge schwarzer Körnchen in ihrem Leibe enthielten, welche durch Cyankaliumlösung entfärbt wurden. Daraus folgt, dass schon 12 Stunden nach subcutaner Einspritzung von Argentum glycyrrhizinicum bei Fröschen eine echte Argyrie der weissen Blutkörperchen eintritt. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Leber liess sich Folgendes wahrnehmen: Die ganze Leber war von äusserst feinen, zuweilen kaum wahrnehmbaren schwarzen Punkten durchsetzt und beim genaueren Zusehen konnte man mit Leichtigkeit erkennen, dass die feinsten Körnchen im Lebercapillarnetze ihren Sitz hatten. Im Innern der Capillaren konnte man ziemlich viele grössere rundliche und ovale Körper finden, in denen man nur selten Kerne zu sehen bekam. Es waren dies ohne Zweifel weisse Blutkörperchen. Diese waren von einer Menge dicht nebeneinander stehender feinster schwarzer Körnchen durchsetzt und sahen intensiv dunkelbraun bis schwarz aus. Mit Cyankalium behandelt, wurden die schwarzen Körnchen entfärbt; sie erschienen dann nicht mehr schwarz sondern hellgelb, und die Kerne wurden in den Leukocyten sichtbar.

Zu seinen Versuchen an Warmblütern hat S. Argentum subsulfurosum, Argentum nitricum und Argentum glycyrrhizinicum cum Natro glycyrrhizinico gebraucht.

Die tödtliche Dosis für Arg. subsulfurosum bei intravenöser Injection bei Katzen war 14,3 mg Ag pro Kilo; für Arg. glycyrrhizinicum 27,1 mg Ag pro Kilo. In allen denjenigen Fällen, wo der Tod des Thieres unmittelbar auf die Injection folgte, blieb die Todesursache anatomisch unaufgeklärt, denn die Section konnte keine Veränderungen constatiren. Was das Herz anbetrifft, so wird seine Thätigkeit durch das Silber, wenigstens beim Frosch, wie die Versuche am Williams'schen Apparat lehrten, in keiner Weise beeinflusst: das Arg. glycyrrhizinicum vermag selbst bei einer Concentration von 15 mg : 50 ccm Blutflüssigkeit d. h. von 1 : 3333 das Herz nicht binnen kurzer Zeit abzutödten, ja kaum zu schwächen. Was die Wirkung des Doppelsalzes auf den Blutdruck anlangt, so wurde letzteres beim Säugethier (Katze, Hund) herabgesetzt in Folge einer paralysirenden Wirkung des Silbers auf das Gefässnervensystem. Was die Ausscheidungsverhältnisse bei den Säugethieren anbetrifft, so gelang es nicht durch Schwefelwasserstoff in saurer Lösung irgend welche nennenswerthe Erscheinungen an den Organen hervorzurufen; in der Harnasche liess sich ebenfalls kein einziges Mal Silber nachweisen, wohl aber ohne Ausnahme in der Leberasche, meistens aber in der Darm- und Nierenasche. Bei acuter Höllensteinvergiftung hat S. keine anatomischen Veränderungen gefunden, welche an menschliche Argyrie erinnerten. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe eines Hasen, der mit glycyrrhizinsaurem Silber in maximaler Dose intravenös vergiftet wurde, fand S. folgende Veränderungen: In der Leber war eine ungeheuere Menge von äusserst feinen schwarzen Körnchen zu sehen; diese lagen in den Wänden des Lebercapillarsystems im Verzweigungsgebiete der Pfortader und der Lebervenen. Auch die Wände der grösseren Venen waren von schwarzen Körnchen durchsetzt. Ebenso wie beim Frosch fanden sich ferner auch in den Capillaren der Hasenleber viele schwarzbraune Leukocyten, die beim näheren Betrachten einen Haufen von feinen schwarzen Körnchen enthielten. Was die Nieren anbetrifft, so zeigten nur die Glomeruli Veränderungen. Bei schwacher Vergrösserung sah man an einzelnen den Glomerulis entsprechenden Stellen schwarze Punkte; bei starker Vergrösserung konnte man deutlich erkennen, dass nur die Gefässknäuel schwarz aussahen. Einzelne Körnchen liessen sich in den Schlingen nicht deutlich unterscheiden. Durch Cyankalium wurden sowohl die Körnchen in der Leber als auch die Gefässwände der Malpighi'schen Körperchen entfärbt. Bei innerlicher Darreichung von Argentum glycyrrhizinicum wurden beim Hunde keine Veränderungen gefunden: während 12 Tagen bekam ein Hund 1,68 g Ag; es erfolgte trotzdem niemals Er-

brechen oder Appetitlosigkeit, ja der Hund war von einem normalen Hund durch nichts zu unterscheiden. Am 13. Tage wurde er bei bestem Wohlbefinden durch Entbluten getödtet, wobei die Section makroskopisch keine pathologischen Veränderungen aufwies, welche für acute Argyrie gesprochen hätten. Die mikroskopische Untersuchung der Organe wurde leider nicht ausgeführt.

Nachdem meine Versuche schon abgeschlossen und bereits als Dissertation in russischer Sprache gedruckt waren, erhielt ich eine Arbeit von W. Fraschetti (19), welche dieselbe Frage behandelt. Verfasser zieht aus seinen Versuchen an verschiedenen Thiergattungen folgende Schlüsse: Alle Silberpräparate rufen Argyrie hervor; die äusserlich angewandten rufen sie zunächst am Orte der Application hervor; bei innerlicher Darreichung findet bereits im Magen eine theilweise Reduction statt, hierauf auch im Darmcanal, wobei die Salze in metallisches Silber übergehen. In die einzelnen Organe gelangt das Silber durch die Lymphbahnen. Eine Wiederausscheidung durch Harn und Koth findet nicht statt; es wird vielmehr die gesammte Menge in den Geweben aufgespeichert; kein Organ ist gegen die dabei vor sich gehende Pigmentation „immun“. Die Ablagerung erfolgt im Stroma, in den Lymphspalten und um die Gefässe; ausgenommen von dieser Pigmentation sind die Epithelien im Allgemeinen und die Parenchymzellen, aber nicht die Kupfer'schen Zellen. Abgesehen von der Verfärbung bringt die Argyrie keine unangenehmen Folgen für den Organismus mit sich; die Ablagerung erfolgt proportional der angewandten Menge und der Zeitdauer seit der Darreichung; die Färbung der Haut und der Organe kommt durch Granula von metallischem Silber und vielleicht von Silberoxydhydrat zu Stande.

E. Harnack (20) endlich brachte einer ausgewachsenen hellgrauen Katze in Chloroformnarkose 3,0 g Höllenstein per Schlundsonde in den Magen. Sogleich trat Erbrechen weisslicher den Zinkboden des Käfigs schwarz färbender Massen ein. Nach dem Erwachen traten Salivation, leichte Zuckungen der Gesichtsmuskeln und wiederholte Darmentleerung auf. Im Laufe der folgenden Tage machte das Thier den Eindruck eines schwer kranken, verweigerte die Nahrung, schrie kläglich; die Augen des Thieres zeigten sich mehr und mehr unempfindlich gegen Lichteinfall, der Blick war leer; kein Fixiren fand statt. Nach 3 Tagen war der Kräftezustand ein besserer; die Unempfindlichkeit der Augen hatte indess zugenommen; auch schien das Thier fast gar nichts mehr zu sehen. Die vorgenommene Untersuchung mit dem Augenspiegel ergab starke Pigmentirung, wie sie sonst den schwarz gefärbten Katzen eigenthümlich zu sein pflegt. Die Papille war ziemlich gross, braunroth, mit scharf abgehobenem, etwas verdicktem Rande; innerhalb der Papille waren Gefässaustritte kaum bemerkbar. Während der Untersuchung reagirten die Pupillen fast gar nicht, auch das Thier wurde durch die Untersuchung kaum irritirt. Nach einiger Zeit wurden das Allgemeinbefinden und das Sehvermögen deutlich gebessert. 11 Tage nach der Vergiftung wurde das Thier durch einen Herzschuss getödtet. Die Section ergab: Die Lungen zeigen eine deutlich silbergraue Färbung; bei mikroskopischer Untersuchung zeigt sich eine entzündliche Reizung besonders in den kleinen Bronchien. Die Leber ist dunkelbraunroth gefärbt, in den Nieren die Pyramidensubstanz ziemlich stark geröthet; die mikroskopische Untersuchung ergiebt Ent-

zündung, insbesondere des interstitiellen Bindegewebes. Die Schleimhaut des ganzen Tractus intestinalis anämisch, aber geschwellt. Fast in der Mitte des Dünndarmes befindet sich eine kleine Perforationsstelle; das Netz zeigt Verklebungen und starke Injection der Gefässe. Der Versuch beweist nach Verfassers Meinung die oft bestrittene Thatsache, dass von dem als lösliches Salz in den Magen gebrachten Silber ein wenn auch nur geringer Theil in wirksamer Form resorbirt wird. Dafür spreche die Färbung und entzündliche Reizung der Lungen sowie der Nieren. Sodann sei die acute, hochgradige und doch so schnell vorübergehende Sehstörung bemerkenswerth. Zur Erklärung derselben dürfe man wohl annehmen, dass das in nervösen Elementen des Sehapparates zur Einwirkung kommende Silber, welches schwere functionelle Störungen, ja fast eine Aufhebung der Function erzeugt, sehr rasch, und zwar wahrscheinlich durch Reduction oder auch durch Ausscheidung unschädlich gemacht werde, worauf sich die nur kurze Zeit unterbrochene Function wieder herstellt. Die Beziehungen des Silbers zur Nervensubstanz sind ja bekannt. Dass das zur Resorption gelangte Silber auch auf andere Theile des Nervensystems eingewirkt habe, sei im vorliegenden Falle auch durch gewisse motorische Störungen u. dergl. deutlich hervorgetreten.

II. Experimenteller Theil.

Meine eigenen Untersuchungen betreffen die Ablagerungs- und Ausscheidungsverhältnisse des Silbers nach intravenöser, subcutaner und innerlicher Application desselben in allen Organen des thierischen Organismus mit Ausnahme des Nervensystems auf dem Wege der Mikroskopie und der Mikrochemie. Als Versuchsthiere dienten ausschliesslich Warmblüter. Es wurden auch einige Versuche mit Fröschen angestellt, doch erwies sich bei der mikroskopischen Untersuchung, dass dieselben zu meinen Zwecken sich nicht recht eignen, da die Organe der Frösche zu dieser Zeit zu stark pigmentirt waren, und es war mir daher schwer das normale Pigment vom Silber zu unterscheiden. Was die makroskopischen Befunde anlangt, so haben meine Versuche an Fröschen gezeigt, dass das subcutan injicirte Argentum glycyrrhizinicum beim Frosch als solches durch die die Zunge überziehende Schleimhaut der Mundhöhle ausgeschieden wird, was vollständig dem von Samojloff (1) Gefundenen entspricht. Das Silberpräparat, welches mir meist zur Application diente, war das schon von Samojloff zu seinen Untersuchungen gebrauchte glycyrrhizinsaure Silberdoppelsalz (Argentum glycyrrhizinicum cum Natro glycyrrhizinico), welches nach der oben auf S. 162 beschriebenen Methode dargestellt und dessen Gehalt an Silber gewichtsanalytisch nach Veraschung und Reduction zu metallischem Silber bestimmt worden war. Einige Versuche wurden nicht mit dem Natronsilberdoppelsalze, sondern mit dem Ammoniumsilberdoppelsalze (Argentum glycyrrhizinicum cum Ammonio glycyrrhizinico) angestellt; es erwies sich, dass dieses Salz in seiner Wirkung dem Natronsilberdoppelsalze vollständig entspricht.

Die meisten Thiere starben nicht nach der Vergiftung, sondern wurden verschieden lange Zeit nach der Silberapplication aus der A. carotis entblutet. Darauf folgte die Section, wobei kleine Stücke der Organe theils zu makroskopischer Betrachtung in Schalen mit gleichen Theilen von Schwefelammonium und Alkohol oder mit angesäuerter Schwefelwasserstofflösung, theils behufs mikroskopischer Untersuchung in absoluten Alkohol gethan wurden. Mikrotomschnitte wurden von 10—20 μ Dicke angefertigt, mit Alaunkarmin gefärbt und weiter nach den üblichen Grundsätzen der mikroskopischen Technik behandelt.

Als Reagens für die mikrochemische Untersuchung diente eine concentrirte Cyankaliumlösung, in welcher die Controllschnitte 24 Stunden verweilten. Alsdann wurden dieselben in genau gleicher Weise, wie die nicht mit Cyankalium behandelten, weiter behandelt.

1. Versuche mit intravenöser Injection von Doppelsalz.

Versuch 1. Hund. 12 Uhr. Ein Hund von 7700 g wird aufgespannt und es werden ihm in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene, rechte V. jugularis vermittelst einer Spritze 17 ccm glycyrrhizinsaures Silber, welche im Ganzen **25 mg Ag** enthalten, injicirt. Da die Injection zu schnell gemacht wurde, bekam der Hund Erscheinungen des Lungenödems: starke Schaumabsonderung. Er wird losgebunden, 1 ccm = 1 mg Atropin. sulfuric. injicirt und künstliche Athmung ausgeführt. Um 12 Uhr 45 Minuten stirbt das Thier jedoch trotzdem.

Section sofort vorgenommen: Harn nicht blutig und nicht verfärbt. Im Magen schaumige Flüssigkeit. Oberer Dünndarm geröthet, Schleimhaut geschwollen, mittlerer weniger, unterer noch weniger. Dickdarm auch durchweg geröthet. Aus der Trachea quillt weisser Schaum. Lunge ödematös.

Kleine Stücke des Darmes werden zur makroskopischen Betrachtung in kleine Gläschen mit Schwefelammonium-Alkohol und saure Schwefelwasserstofflösung gethan. Nach mehrstündigem Stehen bieten die Präparate makroskopisch ein von den Controllpräparaten abweichendes Bild. Es färbte sich der Darm im Schwefelammonium und saurer Schwefelwasserstofflösung leicht grau, während beim Controllpräparat, welches nur im Alkohol aufbewahrt wurde, die Farbe unverändert blieb.

Zur mikroskopischen Betrachtung kamen Leber, Niere, Milz, Dünn- und Dickdarm, Pankreas, Lymphdrüsen und Knochenmark.

Die mikroskopische Untersuchung dieser Organe ergab jedoch nirgends deutliche Ablagerung. Das Thier erhielt **3,2 mg Ag pro Kilo.**

Versuch 2. Hund. Ein Hund von 5250 g wird aufgespannt und es werden ihm in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene, rechte V. jugularis am 19. IV. 8 ccm glycyrrhizinsaures Silber = 12 mg Ag injicirt; am 23. IV. werden in die linke V. jugularis 10 ccm glycyrrhizinsaures Silber = 14 mg Ag.; am 19. V. in die rechte V. metatarsea 5 ccm = 15 mg Ag und am 24. V. in die linke V. metatarsea 10 ccm = 29 mg Ag injicirt. Im Ganzen bekam der Hund **70 mg Ag (ca. 13 mg pro Kilo).** Am 26. V. Gewicht 5250 g. Entblutet aus der Arteria carotis.

Section sofort vorgenommen: Vom Duodenum ab ist die Darmschleimhaut schwärzlich gefärbt. Die Schwärzung ist auch oberhalb der Eintrittsstelle des Gallenganges vorhanden. Bei Betrachtung der Schleimhaut des Duodenums und des oberen Theiles des Dünndarmes mit einer Lupe bemerkt man in den Zotten schwarze Punkte. Vom mittleren Dünndarm ist die Schwärzung nicht vorhanden. Die Besprechung des mikroskopischen Befundes siehe S. 168.

Versuch 3. Kaninchen. Ein Kaninchen von 2200 g wird aufgespannt und es werden ihm in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene, rechte V. jugularis vermittelst einer Spritze 17 ccm glycyrrhizinsaures Silber = **39 mg Ag (ca. 18 mg pro Kilo)** injicirt. Am nächsten Morgen starb das Thier.

Section. Bei Eröffnung der Bauchhöhle zeigten sich an einzelnen Stellen des Mesenterium des Blinddarmes (Proc. vermiformis) punkt- bis linsen-

förmige Hämorrhagien. Die Magenschleimhaut an der Eingangshälfte geröthet und mit einzelnen Ekchymosen bedeckt. Am Duodenum sind schon von aussen mehrere Blutaustritte sichtbar. Schleimhaut dunkel verfärbt durch Silber. Die Leber hat auf der Aussenfläche, sowie auch auf der Schnittfläche einen auffallenden Stich ins Graue. In der Lunge sind keine Hämorrhagien, Embolien, auch keine pneumonischen Heerde. Im Herzen ist nichts Abnormes.

Gewaschene vom Hämoglobin befreite Leberzellen geben sowohl mit Schwefelammonium als auch mit saurem schwefelwasserstoffhaltigem Wasser eine grauschwarze Färbung. Knochenmark sehr dunkel. Gewaschene vom Hämoglobin befreite Knochenmarkzellen werden, mit saurem schwefelwasserstoffhaltigem Wasser behandelt, noch dunkler; mit concentrirter Cyankaliumlösung behandelt werden sie vollständig entfärbt.

Versuch 4. Katze. Eine Katze von 2900 g wird aufgespannt und es werden ihr in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene, rechte V. jugularis, vermittelst einer Spritze 10 ccm glycyrrhizinsaures Silber = **90 mg Ag (31 mg pro Kilo)** injicirt. Gleich nach der Injection wird die Katze matt, liegt ganz ruhig im Käfig, ohne sich zu bewegen. Am nächsten Morgen todt gefunden.

Section. Die Schleimhaut der Pylorusabtheilung des Magens, des Duodenum und des oberen Theiles des Dünndarmes in einer Ausdehnung von 40 cm schwärzlich gefärbt. Im Duodenum blutiger Inhalt. Nach unten zu wird die Entzündung stärker, so dass das Darmrohr ganz mit rothen Massen erfüllt ist. Streift man dieselben ab, so sieht man, dass die Schleimhaut auch hier noch Silberpigment zeigt. Ganz unten im Dünndarm ist der Befund noch eben derselbe. Proc. vermiformis und Dickdarm sind von Entzündung und Pigmentablagerung frei. Die Ascariden und Bandwürmer des Darmes scheinen silbergefärbt zu sein. Milz pechschwarz. Blutgehalt der Niere normal, wohl aber sind alle Glomeruli mit blossem Auge sichtbar. Galle goldgelb. Leber schwärzlich gefärbt; man sieht mit blossem Auge schwarz gefärbte Pünktchen. Lunge in einigen Lappen ödematös. Im Herzbeutel ein mässiger Erguss von klarer Flüssigkeit. Unter dem Pericardium viscerale und Endocardium viscerale einige Ekchymosen.

Versuch 5. Kaninchen. Ein Kaninchen von 1700 g wird aufgespannt und es werden ihm am 29. IX. in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene, rechte V. jugularis 7 ccm glycyrrhizinsaures Silber = 65 mg Ag injicirt.

Am 31. IX. werden in die linke V. jugularis 10 ccm = 90 mg Ag injicirt.

Das Kaninchen ist matt, liegt ganz ruhig im Käfig. Nach einer Stunde stirbt es. Im Ganzen bekam das Kaninchen binnen 2 Tagen **155 mg Ag (90 mg pro Kilo).**

Section. Am Magen ist makroskopisch nichts sichtbar. Im Dünndarm kein blutiger Inhalt, wohl aber deutliche Schwärzung. Diese Schwärzung geht vom Magen ab gerechnet etwa 20 cm in den Darm hinein. An einzelnen Stellen sieht man auch weiter eine Schwärzung, welche aber viel schwächer ist. Im Blind- und Dickdarm nichts Abnormes. Die Leber auffallend grauschwarz. In der Lunge etwa die Hälfte der Lappen schwarzgrau verfärbt, luftleer, aus dem Schnitt quillt nur aus den grösseren Bronchien schaumige Flüssigkeit; in den übrigen schwarzgrau gefärbten Stellen luftleer. Im Herzen pericardiale und subendocardiale Ekchymosen.

Versuch 6. Hund. Ein Hund von 4100 g wird aufgespannt und es werden ihm am 21. VIII. in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene, rechte V. jugularis 8 ccm glycyrrhizinsaures Silber = 23 mg Ag injicirt; am 24. VIII. in die linke V. jugularis 6 ccm = 18 mg Ag; am 27. VIII. in die rechte Metatarsalvene 10 ccm = 29 mg Ag injicirt. Im Ganzen bekam der Hund binnen 6 Tagen **70 mg Ag (ca. 20 mg pro Kilo).**

Am 13. IX. Gewicht 4000 g; beim guten Wohlsein durch Entblutung getödtet.

Section. Vom Duodenum ab ist die Darmschleimhaut schwärzlich gefärbt. Bei Betrachtung der frisch präparirten Duodenalschleimhaut unter dem Mikroskope sieht man, dass die Darmzotten in ihrem Grunde mit schwarzen Pünktchen imprägnirt sind. Von der Mitte des Dünndarms ab ist die Schwärzung nicht mehr vorhanden.

Versuch 7. Hund. Ein Hund von 6100 g wird aufgespannt und es werden ihm am 28. V. in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene, rechte V. jugu-

laris 7 ccm glycyrrhizinsaures Silber = 21 mg Ag injicirt; am 31. V. in die linke V. jugularis 8 ccm = 23 mg Ag; am 2. VI. in die rechte Metatarsalvene 10 ccm = 29 mg Ag injicirt. Im Ganzen bekam der Hund binnen 5 Tagen **78 mg Ag (12 mg pro Kilo).**

Am 20. VIII., also nach 2½ Monaten, Gewicht 5800 g; beim guten Wohlsein wird das Thier jetzt durch Entblutung getödtet.

Section. Das ganze Pankreas ist bei makroskopischer Betrachtung schwärzlich gefärbt, sonst keine Veränderungen, also auch nicht im Darm.

Mikroskopischer Befund der Versuchsthiere 2—7.

Leber. Man sieht eine grosse Menge von äusserst feinen braunschwarzen Körnchen, die im Verzweigungsgebiet der Pfortader und der Lebervenen liegen. Die Imprägnation ist nicht überall gleich, aber unzweifelhaft. In der Leber des Versuchsthieres 7 sieht man auch solche schwarze Körnchen im Leberbindegewebe der Capsula Glissoni. (Siehe hierzu Fig. 2 auf Tafel III) In den Leberzellen selbst ist keine Ablagerung bemerkbar. Durch Cyankalium werden die braunschwarzen Körnchen vollständig entfärbt, und man sieht deutlich, dass es Leukocyten waren, welche in sich die Silberkörnchen eingeschlossen hatten.

Darm: Duodenum und oberer Dünndarm. Bei schwacher Vergrösserung erweisen sich die Spitzen der Zotten an ihrer Peripherie braunschwarz gefärbt. Bei starker Vergrösserung sieht man deutlich, dass die oberen Ränder der Darmzotten gelblich gefärbt sind und in diesen gelblich gefärbten Theilen der Zotten befinden sich dunkel gefärbte Leukocyten, welche eine Menge feiner schwarzer Körnchen in ihrem Leibe enthalten. Die Epithelzellen der Zotten enthalten keine Silberablagerung. (Siehe hierzu Fig. 7 auf Tafel IV.) Durch Cyankalium werden die Körnchen entfärbt, und die gelbe Färbung verschwindet auch vollständig. Dieses Bild fand ich in allen Fällen mit Ausnahme des Versuches 1, wo das Thier zu schnell nach der Injection starb und Versuches 7, wo das Thier erst 2½ Monate nach der Silberinjection getödtet wurde. Der übrige Theil des Dünndarmes und der Dickdarm sind von der Silberablagerung frei.

Milz. Mit Ausnahme des Versuches 7 zeigte die mikroskopische Untersuchung der Milz nichts Abnormes. Die mikroskopische Untersuchung der Milz des Versuchsthieres 7 zeigte, dass die ganze Milzpulpa von braunen kugeligen Gebilden durchsetzt ist. In Cyankalium wurden diese Körnchen nicht entfärbt. Meinem Collegen Z. Lipski gelang es bei seinen noch nicht veröffentlichten Untersuchungen über Eisenablagerung in verschiedenen Organen mit Hülfe 1,5%iger Ferrocyankaliumlösung und 0,45%iger Salzsäurelösung mikrochemisch nachzuweisen, dass diese braungelben Körnchen aus Eisen bestanden.

Pankreas. Mit Ausnahme des Versuchsthieres 7 zeigte die mikroskopische Untersuchung des Pankreas nichts Abnormes. Die mikroskopische Untersuchung des Pankreas des Versuchsthieres 7 zeigte folgendes Bild: Die Structur der Drüse ist nicht deutlich zu erkennen; im interstitiellen Bindegewebe um die einzelnen Drüsenläppchen herum bemerkt man bei schwacher Vergrösserung ein schwarzbraun gefärbtes Netz, welches, wie es bei Untersuchung mit starker Vergrösserung sich herausstellte, aus einzelnen kleinen schwarzbraun gefärbten Körnchen bestand. (Siehe hierzu Fig. 3 auf Taf. III.) Mit

Cyankalium behandelt wurden die Körnchen vollständig entfärbt. Die einzelnen Drüsenläppchen und Drüsenausführungsgänge waren von Silberpigment vollständig frei.

Knochenmark. Die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarks der Versuchsthiere 3, 4 und 5 ergab folgendes Bild: Schon mit schwacher Vergrösserung lassen sich durch das ganze Gesichtsfeld verstreute grössere und kleinere intensiv schwarz gefärbte Körner wahrnehmen. Bei der starken Vergrösserung erweist es sich, dass die schwarzen Körner aus sehr kleinen Körnchen bestehen, die in Leukocyten eingeschlossen sind. (Siehe hierzu Fig. 1 auf Taf. III.) Durch Cyankalium werden die Körner vollständig entfärbt. Das Knochenmark des Versuchsthieres 2 war auch mit braunschwarzen Körnern imprägnirt, die aber mit Cyankalium nicht entfärbt wurden. Collegen Z. Lipski gelang es auch in diesem Falle mikrochemisch nachzuweisen, dass diese Körnchen aus Eisen bestanden.

Die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarks der übrigen Thiere erwies nichts Abnormes.

Die übrigen Organe der Versuchsthiere waren von Silberablagerung frei.

2. Versuche mit subcutaner Injection von Doppelsalz.

Versuch 8. Kaninchen. Ein Kaninchen von 1350 g bekam im Laufe vom 8.—13. III. 15 ccm glycyrrhizinsaures Silber = **80 mg Ag** subcutan **(ca. 23 mg pro Kilo).** Am 15. III. starb das Thier.

Section. Unter der Haut keine Eiterung, wohl aber eine bräunliche Verfärbung. Im Magen punkt- und strichförmige kohlschwarze Stellen, welche sich als hämorrhagische Erosionen erweisen. Muskulatur des Rückens braun verfärbt. Im Herzen beiderseits Gerinnsel.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Man sieht deutlich äusserst feine braunschwarze Körnchen, die im Verzweigungsgebiet der Pfortader und der Lebervenen liegen. Die Imprägnation ist nicht so stark ausgesprochen, wie bei den Versuchsthieren, die das Silbersalz intravenös erhalten hatten. Auch hier ist in den Leberzellen keine Ablagerung zu finden. Durch Cyankalium werden die schwarzen Körnchen vollständig entfärbt.

Darm. Duodenum: Im Lymphraum der Darmzotten bemerkt man mit schwacher Vergrösserung braun gefärbte Leukocyten. Mit der starken Vergrösserung kann man constatiren, dass die dunkel gefärbten Leukocyten in ihrem Leibe eine Menge feiner schwarzer Körnchen enthalten. Die Epithelzellen der Zotten enthalten keine Silberablagerung. Durch Cyankalium werden die Körnchen entfärbt.

Der übrige Theil des Dünndarmes und der Dickdarm sind von der Silberablagerung frei.

Die mikroskopische Untersuchung der übrigen Organe ergab nichts Abnormes.

Versuch 9. Taube. Eine Taube von 331 g bekam im Laufe vom 9. VI. bis zum 13. VII., also binnen 34 Tagen, 32 ccm glycyrrhizinsaures Silber = **94 mg Ag** subcutan **(284 mg pro Kilo).** Am 14. VII. wurde die Taube getödtet.

Section. Das Unterhautzellgewebe und die Muskulatur an den Injectionsstellen schwarz gefärbt, sonst nichts Pathologisches. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe der Taube wurde im Gegensatz zu den beiden nächsten Tauben nichts Abnormes gefunden, da das Thier zu früh geschlachtet worden war.

Versuche 10 und 11. Tauben. Zwei Tauben von 306 g bekamen im Laufe vom 9. VI. bis zum 13. VII. je 30 ccm glycyrrhizinsaures Silber = **91 mg Ag** subcutan (**297 mg pro Kilo**). Die eine Taube wurde am 4. VIII., die zweite am 6. VIII., also erst nach mehreren Wochen getödtet.

Section. Unterhautzellgewebe und Muskulatur an den Injectionsstellen schwarz gefärbt, aber nicht so stark, wie bei der Taube des Versuches 9. Der obere Theil des Dünndarmes und das Pankreas schwarzgrau gefärbt; sonst nichts Abnormes.

Mikroskopischer Befund.

Leber und Darm. Der mikroskopische Befund der Leber, des Duodenum und des oberen Theiles des Dünndarmes entspricht vollständig dem derjenigen Versuchsthiere, welche das Silbersalz intravenös erhalten hatten; nur ist die Silberimprägnation in der Leber nicht so stark ausgesprochen, während die des Darmes viel intensiver ist.

Milz. In der Milzpulpa sieht man braungelbe Körnchen, die theils längs den ganz feinen Fasern der Pulpa liegen, theils in den zelligen Elementen vorhanden sind. In Cyankalium werden diese Körnchen entfärbt.

Niere. Parallel den Harnkanälchen sieht man eine braungelbe Färbung in Linien angeordnet, hervorgerufen durch diffuse Braunfärbung dieser Stellen und kleine Körnchen von schwarzem Silber, die längs den Harnkanälchen liegen. Auf dem Querschnitte sieht man um jedes Harnkanälchen einen mehr oder minder deutlichen braungelben Ring. Mit saurem schwefelwasserstoffhaltigem Wasser behandelt werden die Linien dunkel, ja schwarz; in Cyankalium werden sie entfärbt. Die Glomeruli der Niere sind von der Ablagerung frei. Die mikroskopische Untersuchung der übrigen Organe ergab nichts Abnormes.

Versuch 12. Ratte. Eine Ratte bekam im Laufe vom 2. VI. bis zum 16. VI. 15 ccm glycyrrhizinsaures Silber = **45 mg Ag** subcutan. Am 17. VI. wurde die Ratte getödtet.

Die Section ergab makroskopisch nichts Abnormes.

Der mikroskopische Befund entspricht vollständig dem mikroskopischen Befunde des Versuches 8.

Versuch 13. Ratte. Eine Ratte bekam am 13. IX. 10 ccm glycyrrhizinsaures Silber = **29 mg Ag** subcutan. Nach 24 Stunden wurde die Ratte getödtet.

Die Section und die mikroskopische Untersuchung der Organe ergab nichts Abnormes.

3. Versuche mit innerlicher Darreichung von Doppelsalz.

Versuch 14. Hund. Ein Hund von 13 200 g bekam im Laufe vom 4. III. bis zum 24. III. innerlich per os mit Milch gemischt glycyrrhizinsaures Silber. Im Ganzen bekam er **7,7 g Ag (ca. 590 mg pro Kilo)**, frass das Präparat immer spontan und behielt seine Fresslust bei.

Am 1. IV. wurde der Hund beim guten Wohlsein durch Entblutung getödtet.

Section. Harn nicht blutig. Harnblasenschleimhaut etwas geröthet. Magen sehr stark mit reichlichen Speisen gefüllt; seine Schleimhaut daher injicirt. Vom Duodenum ab Schleimhaut durchweg gleichmässig injicirt; im unteren Dünndarm stärker geröthet, aber ganz gleichmässig; der allerunterste Theil ganz blass; Processus vermiformis blass; im Dickdarm reichlich fester Koth, Schleimhaut ganz normal blass. In der Niere ein alter verkalkter rundlicher Knoten, sonst ist die Niere normal. In der Galle schwärzlicher Bodensatz.

Der mikroskopische Befund der Leber, des Duodenum und des oberen Theiles des Dünndarmes entspricht vollständig dem mikroskopischen

Befunde der Versuchsthiere, die das Silbersalz intravenös erhalten haben, nur ist die Silberimprägnation in der Leber nicht so stark ausgesprochen.

Versuch 15. Igel. Ein Igel von 360 g bekam im Laufe vom 28. III. bis zum 24. IX. innerlich per os mit Milch das glycyrrhizinsaure Doppelsalz (Argentum glycyrrhizinicum cum Ammonio glycyrrhizinico). Im Ganzen bekam der Igel **1,08 g Ag (ca. 3140 mg pro Kilo).** Bis zum 24. IX. frass das Thier das Präparat immer spontan; am 25. IX. wollte es nicht mehr fressen und hat überhaupt keine Nahrung aufgenommen; am 26. IX. starb das Thier. Bei der Section wurde makroskopisch nichts Abnormes gefunden. Der mikroskopische Befund entspricht vollständig dem mikroskopischen Befunde des Versuches 14, d. h. es bestand Argyrie der Leber, des Duodenum und des oberen Dünndarmes.

4. Versuch mit Ammonium glycyrrhizinicum.

Um mich zu überzeugen, dass die von mir bei der mikroskopischen Untersuchung gefundenen Veränderungen nicht etwa von der bekanntlich stets etwas dunkel gefärbten Glycyrrhizinsäure, sondern vom Silber abhingen, stellte ich folgenden Versuch an.

Versuch 16. Katze. Eine Katze von 2100 g bekam am 23. III. 0,5 g glycyrrhizinsaures Ammonium; am 1. IV. 0,6 g glycyrrhizinsaures Ammonium intravenös. Am 5. IV. wurde sie durch Entblutung getödtet.

Die Section und die mikroskopische Untersuchung der Organe ergab nichts Abnormes.

5. Versuche mit Argentum subsulfurosum.

Ausser diesen Versuchen mit dem glycyrrhizinsauren Doppelsalze wurden von mir noch zwei Versuche mit Argentum subsulfurosum angestellt. Zu diesem Zwecke gebrauchte ich folgende Lösung: Argent. chlorat. 0,1, Natr. subsulfuros. 1,6, Aq. destill. ad 20,0. Da das Salz zur intravenösen Application zu giftig ist, so gebrauchte ich das Präparat nur subcutan.

Versuch 17. Katze. Eine Katze von 2350 g bekam im Laufe vom 1. IX. bis zum 25. IX. **46 ccm** der obengenannten Lösung subcutan = **160,2 mg Ag (ca. 70 mg pro Kilo).** Am 26. IX. bekommt die Katze starken Durchfall, wobei die Ausleerungen schwarz gefärbt sind; sie ist matt, frisst gar nicht. Am 28. IX. stirbt das Thier. Gewicht 1700 g.

Section. An den Injectionsstellen keine locale Reizwirkung. Harn vollständig normal, enthält kein Eiweiss. Pankreas ist etwas dunkler als normal. Lymphdrüsen auffallend vergrössert, aber milchweiss. Im Magen mehrere punktförmige Ekchymosen. Dünndarm durchweg blass, nicht verfärbt, also auch nicht das Duodenum. Der ganze Dick- und Blinddarm schwarz gefärbt. Galle hellgelb. In der Lunge und im Herzen nichts Abnormes.

Mikroskopischer Befund.

Die ganze Leber ist mit feinen Körnchen imprägnirt, von denen die einen in kleinerer Menge vorhandenen braungelb, die anderen in grösserer Menge vorhandenen hellgelb gefärbt sind. Die ersten befinden sich im Verzweigungsgebiete der Pfortader und anderer Lebervenen und werden durch Cyankalium vollständig entfärbt; die anderen befinden sich in den Leberzellen, werden durch Cyankalium nicht entfärbt, geben aber mit 1,5 %iger Ferrocyankaliumlösung und 0,45 %iger Salzsäurelösung die Eisenreaction.

Darm. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Duodenum und des oberen Theiles des Dünndarmes findet sich nichts Abnormes;

bei der Untersuchung des unteren Theiles des Dünndarmes und des oberen Theiles des Dickdarmes sieht man, dass die Darmzotten an ihrem Grunde gelblich gefärbt sind, und in diesen gelblich gefärbten Partien findet man feine schwarze Körnchen, die eng aneinander liegen. Durch Cyankalium werden die gelben Stellen und die schwarzen Körnchen entfärbt.

Milz. In der Milzpulpa sieht man feine Körnchen von hellgelber Farbe; durch Cyankalium werden dieselben nicht entfärbt, geben aber die oben genannte Eisenreaction.

Die mikroskopische Untersuchung anderer Organe ergab nichts Abnormes.

Versuch 18. Kaninchen. Ein Kaninchen von 900 g bekam im Laufe vom 28. VIII. bis zum 25. IX. 35 ccm und im Laufe vom 27. X. bis zum 9. XI. 40 ccm der oben genannten Lösung. Im Ganzen bekam das Kaninchen **75 ccm = 277,5 mg Ag (ca. 310 mg pro Kilo)** und war die ganze Zeit wohl. Am 12. XI. Gewicht 1450 g. Durch Entblutung getödtet.

Section. Unter der Haut keine Eiterung, wohl aber eine Schwärzung. Harn vollständig normal, enthält kein Eiweiss. Niere dunkelgrün; Glomeruli nicht zu erkennen, wohl aber die ganze Rinde senkrecht gestrichelt; Marksubstanz wenig verfärbt. Funduspartie des Magens ganz grauschwarz, die Pyloruspartie normal. Dünndarm durchweg blass, nicht verfärbt. Der Blinddarm auf der Höhe der Falten ganz schwarz. Endspitzen des Processus vermiformis frei von Veränderungen, sodann aber fängt die Wand an stark schwarz verfärbt zu werden und wird nach unten immer stärker schwarz bis zu den grossen Plaques, mit welchem der Processus vermiformis bekanntlich in den Blinddarm übergeht. Oberer Dickdarm, soweit er Haustra hat, schwarz verfärbt, und zwar ist die Schwärzung eine punktförmige; die Punkte stehen eng beisammen, freie Stellen kaum wahrnehmbar. Im Mastdarm findet sich keine Schwärzung. Bei der Untersuchung der Schleimhaut des Processus vermiformis bei Lupenvergrösserung sieht man deutlich, dass die Spitzen der Zotten mit einzelnen schwarzen Punkten durchsetzt sind, die auf der Fläche ein Netz bilden. (Siehe hierzu Fig. 6 auf Taf. IV.) Bei der mikroskopischen Betrachtung eines frischen Schnittes einer Darmzotte sieht man, dass die Spitzen der Zotten gelbbraun gefärbt sind und in diesen gelbbraun gefärbten Partien befinden sich kleinere und grössere schwarze Körner, die eng aneinander liegen.

Mikroskopischer Befund:

Leber. Man sieht feine schwarze Körnchen, die theilweise im Gefässgebiete der Pfortader und anderer Lebervenen liegen und in Leukocyten eingeschlossen sind, theilweise vollständig frei im interstitiellen Bindegewebe liegen. Durch Cyankalium werden sie entfärbt.

Der mikroskopische Befund des Darmes und der Milz entspricht vollständig dem des vorigen Versuches.

Niere. Parallel den Harnkanälchen sieht man eine braunschwarze Färbung in Linien, hervorgerufen durch diffuse Imprägnation und kleine Körnchen von Silber, die längs den Harnkanälchen liegen. Auf den Querschnitten sieht man um jedes Harnkanälchen einen mehr oder minder deutlichen braunschwarzen Ring. In Cyankalium werden sie entfärbt. Die Glomeruli der Niere sind von der Ablagerung frei.

Die mikroskopische Untersuchung der übrigen Organe ergab nichts Abnormes.

6. Mikroskopische Untersuchung einiger Organe menschlicher Argyrie.

Durch Prof. Kobert war ich in die glückliche Lage versetzt, einige Organe menschlicher Argyrie untersuchen zu können. Die Organe hatte Prof. Kobert theils selbst, theils hat er sie von Prof. Zahn in Genf, von Prof. Chiari in Prag und von Prof. Weigert in Frankfurt erhalten. Dieselben stammen aber von Patienten, welche viel früher gestorben sind. Für die liebenswürdige Ueberlassung des kostbaren Materials fühle ich mich den Herren Prof. Zahn, Chiari und Weigert zu Dank verpflichtet.

Die Organe aus Prag beziehen sich auf den Fall, welcher von Dittrich ([21]) beschrieben wurde. Ein 40jähriger Tabetiker wurde 6 Monate lang mit Argentum nitricum behandelt. Er bekam Pillen à 10 mg; im Ganzen belief sich die Menge des eingenommenen Silbernitrats auf 70 g. Zwei Jahre nach dieser Kur erfolgte der Tod.

Die Section ergab typische Tabes, eitrige Cystopyelitis und Nephritis. Davon abgesehen, fiel eine beträchtliche Silberverfärbung des Gesichtes, besonders der Augenlider und vieler inneren Körpertheile auf, woher der Fall darauf hin genauer makroskopisch und mikroskopisch untersucht wurde. Die Verfärbung betraf besonders den Plexus chorioidei, die Nieren, die Leber, die Intima der Aorta und die Hoden. Das Pigment erwies sich als aus feinen schwarzen Körnchen bestehend. In den Hoden waren überall die Wandungen der Drüsenkanälchen von theils fein-, theils grobkörnigem Silberpigmente eingenommen, welche deutliche, dem Verlaufe der Drüsenkanälchen folgende Pigmentzüge darstellten. In der Niere fielen schon makroskopisch in der Rinde schwarze Punkte auf, welche sich mikroskopisch als von Pigmentkörnchen vollständig durchsetzte Glomeruli erwiesen. Kein einziger Glomerulus silberfrei. Dagegen waren die Bowman'schen Kapseln ausnahmslos frei; ebenso die Harnkanälchen. In der Leber war alles gefärbt, nur die Leberzellen selbst nicht. Reichliches Silberpigment fand sich im Pankreas im interstitiellen Bindegewebe und in den Wandungen der Drüsenausführungsgänge. Die Wandungen der arteriellen Gefässe des Magendarmkanals waren von reichlichem feinen Silberpigmente durchsetzt. Ebenso war es in der glatten Muskulatur, sowie speciell im Dünndarme an der Basis der Darmzotten reichlich in Gruppen angeordnet. Ebenso fand es sich in der Zunge, der Schilddrüse, der Milz, den Lymphdrüsen und den serösen Häuten. In den Lungen war schwarzes Pigment, welches aber aus Kohle zu bestehen schien. Vollständig frei von Silberpigment war das Centralnervensystem, die Skeletmuskulatur, der Oesophagus, die Harnblase, die Submaxillardrüse, die Nebennieren, das Knorpel- und Knochengewebe. Die eine Niere wurde chemisch auf Silber untersucht, jedoch mit negativem Erfolg; dagegen gelang die Entfärbung des Pigmentes mit Cyankalium. Von mir wurden die Niere und der Hoden mikroskopisch untersucht, wonach ich den oben beschriebenen Befund für diese Organe vollständig bestätigen muss.

Der Fall, von welchem ich die Organe durch Prof. Weigert bekam, stammt aus Leipzig von Wunderlich und ist nirgends be-

schrieben. Die Krankengeschichte des Patienten ist mir unbekannt. Von mir wurden untersucht die Niere und die Leber. Die mikroskopische Untersuchung der Niere ergab denselben Befund, wie der des vorigen Falles. (Siehe hierzu Fig. 4 auf Taf. III.) In der Leber konnte man feine und grosse gelbgefärbte Körner sehen, welche in den Verzweigungen der Pfortader und anderer Lebervenen, auch in den Leberzellen selbst lagen. Durch Cyankalium wurden dieselben nicht entfärbt; sie bestanden eben gar nicht aus Silber, sondern enthielten Eisen und gaben daher die oben beschriebene Eisenreaction aufs Deutlichste. Silber konnte man in der Leber nicht nachweisen. Ich vermuthe, dass hier eine vielleicht schon zu Wunderlich's Zeiten stattgefundene Verwechslung vorliegt, denn das völlige Fehlen des Silbers neben dem Eisen in der Leber ist mir unverständlich.

Endlich wurden von mir noch zwei Fälle nachuntersucht und zum Theil abgebildet, welche Personen betreffen, deren Organe Prof. Kobert durch Herrn Krysiński hat genau beschreiben lassen. Ich habe an dieser Beschreibung nichts auszusetzen und möchte nur anführen, dass Fig. 5 auf Tafel IV die Leber und Fig. 8 u. 9 auf Tafel V die Nierenglomeruli wiedergiebt. Vom Nierengewebe waren Einzelheiten absolut nicht zu erkennen. Einer dieser Fälle stammt von Prof. Zahn.

III. Deutung der Ergebnisse.

Es erübrigt nur noch, aus den von mir gewonnenen und oben beschriebenen Befunden Schlüsse zu ziehen in Bezug auf die Wege und die Art der Silberausscheidung resp. -Ablagerung im thierischen Organismus nach intravenöser, subcutaner und innerlicher Application der Silbersalze.

Zunächst habe ich bewiesen, was Samojloff unentschieden gelassen hat, nämlich dass eine Resorption des glycyrrhizinsauren Silberdoppelsalzes vom intacten Magendarmkanal der Warmblüter aus stattfindet, und dass die dieser Resorption folgende Argyrie von der nach subcutaner und intravenöser Einverleibung auftretenden nicht zu unterscheiden ist. Nur muss man natürlich viel grössere Mengen verwenden, weil die Hauptmenge des Giftes unresorbirt per anum abgeht. Samojloff war geneigt, auf Grund seiner Froschversuche und eines Versuches am Hund die Resorbirbarkeit des Silberdoppelsalzes ganz in Abrede zu stellen. Meine Versuche 14 und 15 haben jedoch sowohl für den Hund als für den Igel diese Frage entschieden. Selbstverständlich tritt diese Argyrie subacut oder chronisch auf, während bei intravenöser Einspritzung eine Agyria acuta auftritt. Freilich allgemeine Argyrie (innerer und äusserer Organe) hervorzurufen, ist mir wie meinen Vorgängern nicht gelungen. Man kann aber mit Hülfe des glycyrrhizinsauren Silberdoppelsalzes wenigstens partielle acute Argyrie hervorrufen und zwar zunächst in der Leber. Hier wird das Silber in dem Gefässgebiet der Pfortader und Lebervenen in Form unlöslicher tiefschwarzer oder bräunlicher Pünktchen abgeschieden. Nachdem dieses geschehen ist, treten in den Lymphgefässen der Leber, sowie im Lebergewebe selbst Leukocyten auf, die die einzelnen Körnchen in sich aufnehmen und dabei ein tief

schwarzes Colorit bekommen. Von der Leber aus verbreiten sich die silberhaltigen dunkelgefärbten Leukocyten auch über andere Organe, so dass man sie später an den verschiedensten Körperstellen findet. Ausgeschieden wird das Silber durch den Darm und zwar das glycyrrhizinsaure Doppelsalz nach intravenöser, subcutaner und innerlicher Application durch das Duodenum und den oberen Theil des Dünndarmes, das Argentum subsulfurosum durch den Proc. vermiformis, Blinddarm und den oberen Theil des Dickdarmes. Argentum nitricum wird durch das Duodenum ausgeschieden, wie es Huet (7) nachgewiesen hat. Diese Thatsache, dass verschiedene Silbersalze durch verschiedene Theile des Darmes ausgeschieden werden, zu erklären, ist mir nicht möglich. Irgend ein Irrthum in der Versuchsanordnung oder Untersuchung kann kaum vorliegen. Ich gestehe, dass dieses Ergebniss überaus merkwürdig ist; aber es liess sich schon nach den Froschversuchen voraussagen, denn bei diesen Thieren bleibt nach Vergiftung mit Argentum subsulfurosum die beim glycyrrhizinsauren Doppelsalze nie vermisste Ausscheidung durch die Schleimhaut des Mundes ebenfalls aus. Wir stehen also vor der interessanten Thatsache, dass ein und dasselbe Metall je nach der Art des angewandten Salzes nicht nur verschieden giftig ist, sondern auch an verschiedener Stelle zur Ausscheidung kommt. Der alte Satz aus der Arzneiverordnungslehre früherer Jahrhunderte vom Remedium dirigens besteht also in gewissem Sinne doch zu Recht und verdient in der Krankenbehandlung mehr Berücksichtigung, als dies jetzt üblich zu sein pflegt.

Bei beiden Formen der Silbervergiftung bemerkt man, dass die Darmzotten gelblich gefärbt sind, und in diesen gelblich gefärbten Theilen der Zotten befinden sich dunkel gefärbte Leukocyten, die eine Menge feiner schwarzer Körnchen in ihrem Leibe enthalten.

Ich war in der glücklichen Lage, die originellen Präparate des Herrn Prof. Franz Hofmeister, die sich auf die Ansammlung der weissen Blutkörperchen dicht unter dem Epithel der Darmzotten in verschiedenen Zeitperioden nach der Fütterung der Thiere beziehen, und über welche dieser Forscher im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie seinerzeit ausführlich berichtet hat, durchzusehen. Man konnte in diesen Präparaten dicht unter dem Epithel der Darmzotten eine Menge von weissen Blutkörperchen sehen. Alle diese Blutkörperchen waren in meinen Präparaten auch da; aber sie waren dunkel gefärbt und bei starker Vergrösserung konnte man sehen, dass die weissen Blutkörperchen eine Menge von schwarzbraunen Körnchen enthielten, die, mit Cyankalium behandelt, verschwanden.

Wenn man das Thier nach der Vergiftung längere Zeit leben lässt (in meinem Versuche 7 blieb das Thier 2½ Monate am Leben), so wird das Silber mit dem Koth ausgeschieden. Krysiński (6), Samojloff (1) und mir ist es nicht gelungen, im Harn auch nur Spuren von Silber nachzuweisen. Es wird aber nicht das ganze zugeführte Silber ausgeschieden; ein Theil bleibt im Organismus abgelagert, und zwar, wie es aus dem Versuche 7 deutlich sichtbar ist, im interstitiellen Bindegewebe des Pankreas und im Leberbindegewebe der Capsula Glissonii. Ausserdem findet man Silber zuweilen im Knochenmarke und in der Milz.

Nach subcutaner Vergiftung von Ratten mit Höllenstein fand Krysiński (6) schon am zweiten Tage im Knochenmarke Silberablagerungen, aber in an sich unsichtbarer Form, die erst bei Zusatz von Schwefelwasserstoff als Schwärzung hervortrat. Mir ist es gelungen, bei meinen Versuchsthieren bei Anwendung des glycyrrhizinsauren Doppelsalzes direct ohne Schwefelwasserstoff Silber im Knochenmarke in sehr grossen Mengen nachzuweisen.

Was die Niere anbetrifft, so konnte ich bei meinen Versuchsthieren, mit Ausnahme der Tauben (Versuche 10 und 11) und des Versuches 18 in denselben keine Veränderungen finden. Samojloff (1) fand bei der Untersuchung der Niere eines mit glycyrrhizinsaurem Doppelsalze vergifteten Hasen die Gefässknäuel einzelner Glomeruli mit schwarzen Massen ausgefüllt. Ich fand bei den Tauben eine braungelbe Färbung in Linien, parallel den Harnkanälchen; diese Färbung war durch diffuse Imprägnation und kleine Körnchen von Silber, die längs den Harnkanälchen lagen, hervorgerufen; auf dem Querschnitte sah man deutlich um jedes Harnkanälchen einen mehr oder minder deutlichen braungelben Ring. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Harnsäure, die in den Nieren der Vögel in grossen Mengen vorhanden ist, reducirend wirkt und deshalb wird das Silber im Nierengewebe der Taube sichtbar. Da die Harnsäure nicht im Glomerulus ausgeschieden wird, sondern in den Harnkanälchen, so tritt die argyrotische Schwärzung bei den Tauben eben nicht im Glomerulus, sondern um die Harnkanälchen her ein.

Was den Versuch 18 betrifft, so fand ich bei der makroskopischen Betrachtung, dass die Niere dunkelgrün gefärbt war; die Glomeruli waren nicht zu erkennen, wohl aber die ganze Rinde senkrecht gestrichelt; Marksubstanz wenig verfärbt. Die mikroskopische Untersuchung ergab denselben Befund wie der der Taubennieren, nur war die Färbung viel dunkler. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die Dunkelfärbung um die Kanäle bei diesem Säugethier im Gegensatz zu dem Normalbleiben der Kanäle bei den mit dem glycyrrhizinsauren Doppelsalz vergifteten Kaninchen, Katzen etc. darauf zu beziehen ist, dass das unterschwefligsaure Natron in höhere Oxydationsstufen übergeht und dabei dem Silber den Sauerstoff entzieht.

In welcher Form das Silber sich im Organismus ablagert, ist sehr schwer zu entscheiden, jedenfalls muss ich aus den von Fromman (22) und Krysiński angeführten Gründen sagen, dass die Körnchen nicht aus reducirtem metallischem Silber, sondern aus einer organischen Silberverbindung, dessen Natur nicht näher bekannt ist, bestehen.

Bogoslowsky (5) und einige andere Autoren beschrieben sehr auffallende Veränderungen der Blutkörperchen nach Darreichung von Silberpräparaten. Krysiński und Samojloff ist es aber nicht gelungen, an ihren Versuchsthieren, welche erhebliche Dosen nicht ätzender Silbersalze erhalten haben, ja selbst nicht an mit Silberdoppelsalz versetztem frischen Blute irgend welche Veränderungen im Blute zu constatiren. Mir scheint, dass Silbersalze allerdings blutzersetzend wirken, da in einigen Präparaten der Leber, der Milz und des Knochenmarkes durch meinen Collegen Z. Lipski grössere Mengen von Eisen gefunden wurden, was, wie es seine noch nicht veröffentlichten Untersuchungen bewiesen haben, nur bei blutzersetzenden Krankheiten und Giften der

Fall ist. Jedenfalls ist diese Veränderung, über welche Prof. Kobert sich weitere Mittheilung vorbehält, aber nicht so deutlich, dass man sie mit blossem Auge nachweisen könnte. So wird es verständlich, dass der Blutkörperchenschwund nicht direct zu sehen, sondern nur indirect durch mikrochemischen Nachweis des abgespaltenen Eisens darzuthun ist; sonst ist am Blute nichts Abnormes zu sehen.

Was die Zeit anbetrifft, wann man Silber nach der Vergiftung in der Leber und im Darme nachweisen kann, so ist aus meinen Versuchen deutlich, dass nach intravenöser Injection dazu mindestens 24 Stunden nöthig sind; im Versuch 1, wo der Tod sofort nach der Silberinjection eintrat, fand ich daher kein Silber. Nach subcutaner Injection findet man nach 24 Stunden noch kein Silber resorbirt (Versuch 13); offenbar müssen subcutane Silberinjectionen während mehrerer Tage ausgeführt werden, um Silber im Organismus nachweisen zu können. Dieses ist auch bei innerer Darreichung der Fall, bei welcher natürlich am wenigsten Silber resorbirt wird.

Zum Schluss möchte ich das Silber mit einigen anderen Metallen, besonders mit Eisen, vergleichen.

Prof. Kobert ([23]) hat in einem Vortrage, den er in der Naturforschenden Gesellschaft zu Dorpat im März 1893 gehalten hat, folgenden Vergleich zwischen Argyrie und Siderose gegeben.

Zunächst können zwischen beiden Metallen gewisse Aehnlichkeiten gefunden werden:

1. Bei beiden Metallen findet selbst nach nur einmaliger geeigneter Einführung nicht mechanisch oder grob chemisch wirkender Doppelsalze ins Blut ein Haftenbleiben der Metalle im Körper statt, und die Entgiftung dauert bei beiden nicht nur Tage, sondern Wochen und länger.

2. Bei beiden Metallen halten bei plötzlicher Einfuhr ins Blut in erster Linie die Leberzellen das hier unlöslich werdende Metall zurück.

3. Bei beiden Metallen wandern Leukocyten in die Leber ein, beladen sich mit dem Metall und schaffen es aus dem secernirenden Parenchym nach den Leberlymphgefässen hin fort. Später erkennt man dann solche metallbeladene Leukocyten schon ohne Reagentien an ihrer Farbe, die beim Silber schwarz, beim Eisen gelblichbraun ist.

4. Bei beiden kann man durch einfache Reactionen die Anwesenheit des vermutheten Metalles sicher darthun.

5. Bei beiden liegt das Metall in einer organischen Grundsubstanz.

6. Bei chronischer Argyrie und bei chronischer Siderose (wie sie z. B. in der Milz alter Pferde nach H. Nasse fast immer vorkommt), finden wir von den das Metall tragenden weissen Blutkörperchen nichts mehr vor, sondern das Metall liegt scheinbar formlos in Körnchen und Klumpen extracellulär und wird bis zum Tode des Individuums nie wieder ganz beseitigt.

7. Die bei acuter Vergiftung unter allen Umständen, bei chronischer aber wohl nur noch in sehr untergeordnetem Grade stattfindende Ausscheidung der Metalle findet unter Betheiligung von Leukocyten nach dem Verdauungstractus hin statt, während durch den Harn gar kein Metall oder nur in den ersten Minuten entleert wird.

Sind somit unzweifelhaft wichtige Beziehungen dieser beiden Metallintoxicationen zu einander vorhanden, so bestehen doch auch

sehr wesentliche Unterschiede, von denen ich namentlich folgende andeuten möchte:

1. Die Argyrie befällt, falls sie chronisch ist, die verschiedensten bindegewebigen Organtheile und mit Vorliebe die der Haut; die Siderose thut dies niemals.

2. Die Siderose kann durch Zersetzung eisenhaltiger normaler Körperbestandtheile, also auch ohne Einfuhr des Eisens von aussen, z. B. unter der Einwirkung blutzersetzender Krankheiten und des Alters entstehen; die Argyrie kann natürlich nur bei Einfuhr des Silbers von aussen auftreten.

3. Die Ausscheidungsstellen beider Metalle sind wenigstens beim Frosch insofern verschieden, als das Eisen bei dieser Thierart vom ganzen Darmcanal ausgeschieden wird, das Silber nach Samojloff beim Frosch aber nur von einem circumscripten Theile desselben. Bei Warmblütern ist das Verhalten der Ausscheidung beider Metalle dem bei Fröschen ähnlich.

4. Die Nierenglomeruli werden bei der chronischen Argyrie des Menschen stets auffallend verändert, bei der Siderose des Menschen und der Thiere aber meist nicht oder nur vorübergehend.

Diese Ausführungen Prof. Kobert's werden von G. Behrend ([24]) zwar „bestechend", aber als „von den bisherigen Anschauungen vollkommen abweichend" genannt und nicht vertreten. Gerade deshalb möchte ich betonen, dass meine Versuche mit den Anschauungen von Prof. Kobert wohl harmoniren und möchte nochmals betonen, dass in der That sich durch glycyrrhizinsaures Doppelsalz binnen 1—2 Tagen eine acute echte Argyrie an Thieren verschiedener Gattung hervorrufen lässt. Auch ich muss dafür eintreten, dass das Silber wie das Eisen durch den Darm ausgeschieden wird; ferner dass das Silber in frischen Fällen meist in Leukocyten eingeschlossen gefunden wird, dass diese die Transporteure des Metalles zu sein scheinen; dass jedoch in alten Fällen von Leukocyten nichts mehr wahrnehmbar ist, sondern dass das Silber dann in Körnchen und Pünktchen extracellulär auftritt. Wodurch das Silber geschwärzt wird, und warum es bei Thieren sich nicht in der Haut ablagert, das sind Hypothesen. Wenn zu den bisher vorhandenen Hypothesen Prof. Kobert eine neue gefügt hat, so that er dies, weil ihm ein Beobachtungsmaterial zur Verfügung stand, welches nur an der Hand dieser neuen Hypothese verständlich wurde. Er wird selbstverständlich seine „Vermuthungen" sofort aufgeben, wenn Jemand den wahren Zusammenhang der Erscheinungen dargethan haben wird. Um diesem wahren Zusammenhang der Erscheinungen auf die Spur zu kommen, ist von mir diese Arbeit unternommen und sind in unserem Institute noch eine Reihe weiterer Untersuchungen über Schwermetalle theils ausgeführt worden, theils noch im Gange. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass der Gesichtskreis dessen der weitere sein wird, der nicht nur ein Metall und sein Verhalten bei einer Species, nämlich beim Menschen, studirt, sondern der mit möglichst vielen Metallen an verschiedenen Species lebender Wesen möglichst variirte Versuche anstellt.

IV. Literaturverzeichniss.

1. A. Samojloff, Ein Beitrag zur Pharmakologie des Silbers. Arbeiten des pharmakolog. Instituts zu Dorpat Bd. 9, 1893.
2. Orfila, Lehrbuch der Toxikologie; nach der fünften Auflage aus dem Französischen bearbeitet von Dr. Krupp. Braunschweig 1853, Bd. 2, p. 14.
3. L. Krahmer, Das Silber als Arzneimittel betrachtet. Halle 1845, p. 153.
4. Ball, Des phénomènes toxiques, déterminés par infection des sels d'argent dans le torrent circulatoire. Gazette médic. de Paris 1864. — Charcot et Ball, Art. Argent. (Emploi médical.) Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales. Tome 6, p. 65—82.
5. Bogoslowsky, Ueber die Veränderungen, welche unter dem Einflusse des Silbers im Blute und im Bau der Gewebe erzeugt werden. Virchow's Archiv Bd. 46, p. 409.
6. St. Krysiński, Ueber den heutigen Stand der Argyriefrage. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.
7. M. Huet, Recherches sur l'argyrie. Journal de l'Anatomie et de la Physiologie, 9. année, Paris 1873, p. 408—434.
8. A. v. Rózsahegzi, Die chronische Silbervergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 9, 1878, p. 289—311.
9. W. v. Tschish, Ueber die Veränderungen des Rückenmarkes bei Vergiftung mit Morphium, Atropin, Silbernitrat und Kaliumbromid. Virchow's Arch. Bd. 100, 1885, p. 147—170 und 156.
10. W. Bülow, Beiträge zur Kenntniss der Wirkung der Radix Ononidis. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.
11. A. Mourier, Des effets physiologiques et thérapeutiques des préparations d'argent. Thèse pour le doctorat en médecine, Décembre 1871, Paris.
12. Rouget, Recherches sur l'action physiologique de l'absorption des sels d'argent. Archives d. physiol. norm. et path. 1873, p. 333.
13. A. Curci, Azione del argento sul sistema nervoso e muscolare. Lo Sperimentale 1875, p. 636.
14. G. Gähtgens, Ueber die Wirkung des Silbers auf die Athmung und den Kreislauf. Programm Sr. Königl. Hoheit dem Grossherzoge von Hessen und bei Rhein Ludwig IV. zum 25. August 1890 gewidmet von Rector und Senat der Landesuniversität. Giessen 1890.
15. J. Jacobi, Ueber die Aufnahme der Silberpräparate in den Organismus. Arch. f. exper. Path. und Pharmak. Bd. 8, 1878, p. 198—217.
16. Eulenburg. Citirt nach dem Berichte Kobert's in Schmidt's Jahrbüchern Bd. 198, p. 201—202.
17. Kast, Deutsche med. Wochenschrift 1893, Nr. 47, p. 1233.
18. H. D. Olshausen, Argyrie nach äusserlicher Behandlung mit Höllensteinlösung. Deutsche med. Wochenschrift 1893, Nr. 47, p. 1206.
19. W. Fraschetti, L'Argirismo. Ricerche eseguite nell' instituto di farmacologia sperimentale e di chimica fisiologica diretto dal Prof. G. Colasanti. Volume 1, Roma 1893.
20. E. Harnack, Toxikologische Beobachtungen: I. Vorübergehende schwere Sehstörung nach acuter interner Höllensteinvergiftung. Berliner klin. Wochenschrift 1893, Nr. 47.
21. P. Dittrich, Ueber einen Fall von Argyrie. Prag. med. Wochenschrift, Jahrg. 9, 1884, Nr. 46—47.
22. Fromman, Ein Fall von Argyria mit Silberabscheidung im Darm, Leber, Nieren und Milz. Virchow's Arch. Bd. 17, 1859, p. 135—147.
23. R. Kobert, Ueber Argyrie im Vergleich zur Siderose. Vortrag gehalten in der Naturforscher-Gesellschaft zu Dorpat im März 1893. Sonderabdruck aus dem Archiv für Dermatologie und Syphilis Bd. 25, 1893.
24. G. Behrend, Eulenburg's Realencyklopädie der gesammten Heilkunde, dritte Auflage, Bd. 2, 1894, p. 148—161 (mit weiterer Literatur).

Tafelerklärung.

Tafel I—II gehört zu der S. 81—149 befindlichen Arbeit von A. Raphael über Diuretica. Einer näheren Erklärung bedarf dieselbe nicht.

Tafel III, Fig. 1 zeigt uns einen Schnitt durch das S. 169 besprochene Knochenmark eines Kaninchens von Versuch 5 (Zeiss, Oc. 4, Object. D). Man sieht im Gewebe des Knochenmarkes kleine, schwarze Körnchen, die z. Th. in Leukocyten eingeschlossen sind.

Tafel III, Fig. 2 zeigt uns einen Schnitt durch die S. 168 besprochene Leber eines Hundes von Versuch 7 (Zeiss, Oc. 3, Object. D). Man sieht eine gewisse Menge von äusserst feinen, braunschwarzen Körnchen, die theilweise im Verzweigungsgebiet der Pfortader und der Lebervenen in Leukocyten eingeschlossen, theilweise im Leberbindegewebe der Capsula Glissoni frei liegen.

Tafel III, Fig. 3 zeigt uns einen Schnitt durch das S. 168 besprochene Pankreas eines Hundes von Versuch 7 (Zeiss, Oc. 3, Object. D). Man sieht, dass die Structur der Drüse nicht deutlich zu erkennen ist; im interstitiellen Bindegewebe um die einzelnen Drüsenläppchen herum bemerkt man schwarz gefärbte Körnchen.

Tafel III, Fig. 4 zeigt uns einen Schnitt durch die S. 174 besprochene menschliche Niere (Zeiss, Oc. 4, Object. A) von Wunderlich's Fall. Alle Glomeruli sind durch Silberreduction schwarz geworden. Die Bowman'schen Kapseln und die Harnkanälchen sind frei.

Tafel IV, Fig. 5 zeigt uns einen Schnitt durch die S. 174 besprochene menschliche Leber von Prof. Zahn. Man sieht, dass die Ablagerung von Silber hauptsächlich in die Wände der Pfortaderäste und weniger in die der centralen Gefässe erfolgte und an den Verzweigungsstellen am stärksten ausgesprochen ist. Die Einlagerung um die Gallengänge ist unbedeutend.

Tafel IV, Fig. 6 zeigt uns ein Stückchen der Schleimhaut des Processus vermiformis eines S. 172 besprochenen Kaninchens von Versuch 18 bei Lupenvergrösserung. Man sieht, dass die Spitzen der Zotten mit einzelnen schwarzen Punkten durchsetzt sind, die auf der Fläche ein gestricheltes Netz bilden.

Tafel IV, Fig. 7 zeigt uns einen Schnitt durch einen S. 168 besprochenen Darm eines Hundes von Versuch 2 (Zeiss, Oc. 3, Object. D). Man sieht, dass die oberen Ränder der Zotten gelblich gefärbt sind und in diesen gelblich gefärbten Theilen der Zotten befinden sich an sich schwer sichtbare Leukocyten, welche aber eine Menge feiner, schwarzer Körnchen in ihrem Leibe enthalten. Die Epithelzellen der Zotten enthalten keine Silberablagerung.

Tafel V, Fig. 8 zeigt uns einen Schnitt durch eine zweite, S. 174 erwähnte menschliche Niere bei starker Vergrösserung. Die Niere ist so stark verändert, dass ihr Gewebe fast homogen und die Zellstructur ganz undeutlich geworden ist. Die Glomeruli erscheinen überaus reichlich mit Körnchen ausgefüllt, welche eine kohlschwarze Farbe haben und zu schwarzen, undurchsichtigen, tintenklecksartigen Gebilden zusammenfliessen. Zwischen der Gefässverknäuelung und der äusseren Kapsel kann man keinen freien Raum wahrnehmen.

Tafel V, Fig. 9 zeigt uns einen Schnitt durch eine dritte, S. 174 erwähnte menschliche Niere bei gleicher Vergrösserung. Hier sind die meisten Glomeruli ganz frei und der dargestellte nur wenig mit Körnchen besetzt.

Die Figuren 5, 8 und 9 wurden von Herrn Dr. med. Kiersnowski, die übrigen von Herrn Veterinärarzt K. Podolinsky genau nach der Natur gezeichnet. Ich sage ihnen für die viele angewandte Zeit und Mühe meinen verbindlichen Dank.

1887.
Normale Harnmenge.
1 Liter Wasser
1 Liter Bier
1 Liter Milch
Tart. boraxat 20,0 (trocken)
Tart. boraxat 20,0+1 Ltr. Aq.
Tart. natron. 20,0 (trocken)
Tart. natron. 20,0+1 Ltr. Aq.
Ol. Juniperi 0,2+1 Ltr. Aq.
Ol. Juniperi 0,4+1 Ltr. Aq.
CO2 Wasser 1 Ltr.
1 Ltr. Bier
1 Ltr. Wein
Ol. fol. Jabor 0,2
Ol. fol. Jabor 0,4
Ol. rad. Levistici 0,2
Ol. rad. Levistici 0,4
2100
2050
2000
1950
1900
1850
1800
1750
1700
1650
1600
1550
1500
1450
1400
1350
1300
1250
1200
1150
1100
1050
1000
950
900
850
800
750
700
650
600
= Tag der Einnahme.
= d. Tag darauf.
= Grenzen der norm.

...mmenge.

Raphael, Diuretica.

Lith. Anst. v. A. Eckstein. Stuttgart.

Argyrie.

Lith. Anst. v. A. Eckstein, Stutt.

Taf. IV.

Fig. 5.

Fig. 7.

Fig. 6.

Argyrie.

Lith. Anst. v. A. Eckstein, Stuttgart.

Fig. 8.

Fig. 9.

Argÿrie.

Lith. Anst. v. A. Eckstein, Stuttgart